



HRVATSKI SABOR
Odbor za europske poslove



KLASA: 022-03/24-01/88
URBROJ: 6521-31-24-1
Zagreb, 8. listopada 2024.

D.E.U. br. 24/011

**ODBOR ZA ZDRAVSTVO I
SOCIJALNU POLITIKU**
Ivana Kekin, predsjednica

Poštovana predsjednice Odbora,

Odbor za europske poslove na temelju članka 154. stavka 1. Poslovnika Hrvatskoga sabora prosljeđuje na razmatranje Odboru za zdravstvo i socijalnu politiku dokument Europske unije iz Radnog programa za razmatranje stajališta Republike Hrvatske za 2024. godinu:

**Stajalište Republike Hrvatske
o zakonodavnom paketu revizije farmaceutskog zakonodavstva (Farma paket 1. dio)
COM (2023) 192 i COM (2023) 193**

koje je Koordinacija za vanjsku i europsku politiku Vlade Republike Hrvatske usvojila Zaključkom KLASA: 022-03/24-07/302, URBROJ: 50301-21/06-24-3 na sjednici održanoj 10. rujna 2024.

Predmetni zakonodavni paket sastoji se od:

- a) Prijedloga direktive Europskog parlamenta i Vijeća o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu i o stavljanju izvan snage Direktive 2001/83/EZ i Direktive 2009/35/EZ; COM (2023) 192;
- b) Prijedloga uredbe Europskog parlamenta i Vijeća o utvrđivanju postupaka Unije za odobravanje i nadzor lijekova za humanu primjenu, o utvrđivanju pravila o Europskoj agenciji za lijekove te o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1394/2007 i Uredbe (EU) br. 536/2014 i stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 726/2004, Uredbe (EZ) br. 141/2000 i Uredbe (EZ) br. 1901/2006; COM (2023) 193.

Navedeni Prijedlog direktive i Prijedlog uredbe je Europska komisija objavila 26. travnja 2023., te je u tijeku njihovo donošenje u Europskom parlamentu i Vijeću Europske unije.

U skladu s člankom 154. stavkom 2. Poslovnika Hrvatskoga sabora, molim Vas da Odboru za europske poslove dostavite mišljenje o Stajalištu Republike Hrvatske najkasnije do 8. studenoga 2024.

S poštovanjem,

PREDSJEDNICA ODBORA
Jelena Miloš

U prilogu: - Stajalište Republike Hrvatske o COM (2023) 192 i COM (2023) 193
- COM (2023) 192 i COM (2023) 193

Na znanje: Informacijsko-dokumentacijska služba (INFODOK)

PRIJEDLOG OKVIRNOG STAJALIŠTA RH

Revizija farmaceutskog zakonodavstva (Farma paket 1. dio)

Naziv dokumenta (na hrvatskom i engleskom):

Prijedlog direktive Europskog parlamenta i Vijeća o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu i o stavljanju izvan snage Direktive 2001/83/EZ i Direktive 2009/35/EZ

i

Prijedlog uredbe Europskog parlamenta i Vijeća o utvrđivanju postupaka Unije za odobravanje i nadzor lijekova za humanu primjenu, o utvrđivanju pravila o Europskoj agenciji za lijekove te o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1394/2007 i Uredbe (EU) br. 536/2014 i stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 726/2004, Uredbe (EZ) br. 141/2000 i Uredbe (EZ) br. 1901/2006

Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council on the Union code relating to medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/83/EC and Directive 2009/35/EC

and

Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency, amending Regulation (EC) No 1394/2007 and Regulation (EU) No 536/2014 and repealing Regulation (EC) No 726/2004, Regulation (EC) No 141/2000 and Regulation (EC) No 1901/2006

Brojčana oznaka dokumenata: 8758/2023 + ADD1 i 8759/2023 + ADD1

Nadležno TDU za izradu prijedloga stajališta (nositelj izrade stajališta) i ustrojstvena jedinica:

Nadležno tijelo državne uprave: **Ministarstvo zdravstva**

Ustrojstvena jedinica: **Uprava za primarnu zdravstvenu zaštitu, zdravstveni turizam, lijekove i medicinske proizvode, javno zdravstvo i javnozdravstvenu zaštitu**

Napomena: *stajalište je izrađeno uz konzultacije Međuresorne Radne skupine za reviziju farmaceutskog zakonodavstva Europske komisije (tzv. Farma Paket) u okviru koje su okupljeni Ministarstvo gospodarstva i održivog razvoja (sada Ministarstvo gospodarstva MINGO), Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO), Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) i Hrvatska ljekarnička komora (HLJK).*

Nadležna služba:

Sektor za lijekove i medicinske proizvode

Nadležna služba u MVEP (Sektor za COREPER I):

Služba za unutarnje tržište i socijalne politike

Nadležna radna skupina Vijeća EU:

Radna skupina za lijekove i medicinske proizvode (*Working Party on Pharmaceuticals and Medical Devices*)

Osnovne sadržajne odredbe zakonodavnih prijedloga:

Europska je komisija (dalje u tekstu: EK) u svojoj Komunikaciji „Reforma zakonodavstva o lijekovima i mjere za suzbijanje antimikrobne otpornosti“¹ istaknula što se planira postići revizijom farmaceutskog zakonodavstva (*Farma paket*), odnosno Prijedlogom direktive o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu (Prijedlog direktive) i Prijedlogom uredbe o utvrđivanju postupaka Unije za odobravanje i nadzor lijekova za humanu primjenu, o utvrđivanju pravila o Europskoj agenciji za lijekove (Prijedlog uredbe).

Navedena revizija planira:

1. osigurati da svi pacijenti u EU imaju pravodoban i pravedan pristup sigurnim, učinkovitim i cjenovno pristupačnim lijekovima,
2. povećati sigurnosti opskrbe i jamčiti stalnu dostupnost lijekova pacijentima, bez obzira gdje žive u EU-u,
3. stvoriti privlačno okruženje za istraživanje, razvoj i proizvodnju lijekova u Europi, pogodno za inovacije i konkurentnost,
4. povećati okolišnu održivost lijekova.

U svojoj Komunikaciji o reformi farmaceutskog zakonodavstva EK predlaže postići prethodne ciljeve kroz 4 skupa aktivnosti:

(i) Reformu za bolji pristup i veću cjenovnu pristupačnost lijekova za pacijente u cijeloj EU koja se sastoji od dva elementa:

-promicanja pravodobnog i pravednog pristupa pacijenata lijekovima kroz omogućavanje ranijeg ulaska generičkih i biosličnih lijekova na tržište (povećanje tržišnog natjecanja i posljedično smanjenje cijene) te poticanje izrade usporednih kliničkih podataka (potpora za pravodobnije i na dokazima utemeljeno donošenje odluka o cijeni i povratu);

-jačanja suradnje i transparentnosti radi veće cjenovne pristupačnosti lijekova kroz povećanje transparentnosti u pogledu javnog financiranja razvoja lijekova (kao pomoć pregovorima o cijeni) te ne-zakonodavna poticanja međusobne suradnje nacionalnih tijela u određivanju cijena i povrata razmjenom informacija i najbolje prakse.

(ii) Povećanje sigurnosti opskrbe lijekovima i rješavanje problema nestašica koja bi trebala proizaći iz 5 elemenata:

¹ Komunikacija Komisije Reforma zakonodavstva o lijekovima i mjere za suzbijanje antimikrobne otpornosti COM (2023) 190

- zahtjeva za stalno praćenje nestašica lijekova od strane nadležnih nacionalnih tijela i Europske agencije za lijekove (u daljnjem tekstu EMA),
- strožih obveza za nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka,
- izvješćivanja EMA-e, od strane država članica, o svim predviđenim ili poduzetim mjerama na nacionalnoj razini za ublažavanje ili rješavanje nestašica određenog lijeka,
- utvrđivanja popisa ključnih lijekova na razini EU-a i provođenje procjene slabosti u lancima opskrbe istima;
- angažmana nositelja odobrenja za stavljanje lijekova u promet, tijekom kritičnih nestašica, na rješavanju nestašica i izvješćivanju o rezultatima poduzetih mjera.

(iii) Reformu kojom se potiču inovacije i konkurentnost EU-a, koju EK predlaže provesti kroz:

- uspostavu djelotvornog okvira poticaja za inovacije, pristup lijekovima i ispunjavanje nezadovoljenih medicinskih potreba. Isti bi obuhvatio: reformu razdoblja regulatorne zaštite inovativnih lijekova, koja će se primjenjivati i na lijekove za pedijatrijsku upotrebu; posebne odredbe za lijekove za rijetke bolesti; dodatnu regulatornu zaštitu za stavljanje u promet ukoliko se lijek u dovoljnoj količini kontinuirano isporučuje u svim državama članicama ili se radi o proizvođačima s ograničenim iskustvom u sustavu EU-a, a neprofitni subjekti bi EMA-i dostavili dokaze kojima se potkrepljuju nove terapijske indikacije za već odobrene lijekove kojima se odgovara na nezadovoljene medicinske potrebe;
- nagrađivanje inovacija u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba kroz jačanje regulatorne potpore razvoju obećavajućih lijekova;
- poboljšanje regulatornog sustava kako bi EU ostao privlačan za ulaganja i inovacije, a kroz: jačanje rane regulatorne potpore EMA-e; uvođenje mogućnosti da podatke o obećavajućim lijekovima EMA preispituje u fazama čim postanu dostupni te privremenog odobrenja za hitno stavljanje u promet lijeka na razini EU-a za izvanredna stanja; optimizaciju strukture EMA-e; pojednostavljenje regulatornih postupaka; skraćivanje trajanja procjene koju provodi EMA; digitalizaciju; olakšavanje uporabe podataka iz prakse i uporabe zdravstvenih podataka u regulatorne svrhe; jasnije međudjelovanje zakonodavnih okvira EU-a za lijekove i onih za druge zdravstvene tehnologije; regulatorna sigurna testna okruženja za ispitivanje novih regulatornih pristupa za nove tehnologije prije službene regulacije; prilagođene okvire s posebnim regulatornim zahtjevima koji odgovaraju značajkama određenih novih lijekova te promicanje primjene novih metodologija u cilju smanjenja ispitivanja na životinjama.

(iv) Povećanje okolišne održivosti lijekova, koje EK predlaže ostvariti kroz:

- uvođenje osnove za odbijanje izdavanja odobrenja za stavljanje u promet ako nema argumentirane procjene rizika za okoliš,
- utvrđivanje jasnijih zahtjeva u pogledu procjene rizika za okoliš,
- proširenje procjene rizika za okoliš na sve proizvode koji su već na tržištu i koji su potencijalno štetni za okoliš.

Razlozi za donošenje i pozadina prijedloga zakonodavnih akata:

Zakonodavstvo EU-a o lijekovima omogućilo je odobravanje sigurnih, djelotvornih i visokokvalitetnih lijekova. Međutim, pristup pacijenata lijekovima u EU-u i sigurnost opskrbe sve su veći razlozi za zabrinutost. Istovremeno, sve je veći problem nestašica lijekova u mnogim zemljama EU-a/EGP-a. Posljedice takvih nestašica uključuju smanjenu kvalitetu liječenja koje pacijenti primaju i veće opterećenje zdravstvenih sustava i zdravstvenih djelatnika, koji trebaju utvrditi i osigurati alternativne načine liječenja. Iako su zakonodavstvom o lijekovima uvedeni regulatorni poticaji za inovacije te regulatorni instrumenti za podupiranje pravodobnog

odobravanja inovativnih i obećavajućih terapija, ti lijekovi ne dopiru uvijek do pacijenata i nisu svim pacijentima u EU-u jednako dostupni.

Osim toga, inovacije nisu uvijek usredotočene na nezadovoljene medicinske potrebe i postoje tržišni nedostaci, posebno u razvoju prioriternih antimikrobika koji mogu pomoći u rješavanju problema antimikrobne rezistencije. Znanstveni i tehnološki napredak kao i digitalizacija nisu u potpunosti iskorišteni te je potrebno posvetiti pozornost učinku lijekova na okoliš. Usto, sustav odobravanja mogao bi se pojednostavniti kako bi se držao korak s globalnim regulatornim tržišnim natjecanjem.

U navedenom kontekstu, Farmaceutska strategija za Europu iz 2020. godine² pružila je sveobuhvatan odgovor na trenutačne izazove za farmaceutsku politiku putem zakonodavnih i ne-zakonodavnih mjera koje djeluju zajedno kako bi se postigao opći cilj osiguravanja opskrbe EU-a sigurnim i cjenovno pristupačnim lijekovima i podupiranja inovacijskih nastojanja farmaceutske industrije EU-a.

Preispitivanje zakonodavstva o lijekovima ključno je za postizanje tih ciljeva. Ono uključuje reviziju 7 akata koji u ovom trenutku reguliraju unutarnje tržište za lijekove, točnije: Direktivu o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu³, Direktivu o bojilima koja se mogu dodavati lijekovima⁴, Uredbu o lijekovima za naprednu terapiju⁵, Uredbu o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi⁶, Uredbu o utvrđivanju postupaka odobravanja primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove⁷, Uredbu o lijekovima za rijetke bolesti⁸ te Uredbu o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu⁹.

EK navodi kako je predložena reforma sveobuhvatna, no ujedno je ciljana i usredotočena na odredbe koje su relevantne za postizanje njezinih specifičnih ciljeva. Stoga obuhvaća sve odredbe osim onih koje se odnose na oglašavanje, krivotvorene lijekove te homeopatske i tradicionalne biljne lijekove.

Detaljno obrazloženje odredbi prijedloga koje se odnose na nestašice lijekova i kontinuiranu opskrbu lijekovima te odredbi prijedloga koje se odnose na regulatorne poticaje

Odredbe Poglavlja X. Prijedloga uredbe kojim se regulira dostupnost lijekova i sigurnost opskrbe lijekovima te pripadajućih članaka koji se bave nestašicom i opskrbom lijekova u okviru Prijedloga direktive o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu. Odredbe Prijedloga uredbe o naknadama za EMA-u, a koje obuhvaćaju članke 16., 24. i 56. koji se odnose na obveze nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kod stavljanja, suspenzije ili povlačenja lijeka iz prometa, kao i obveze regulatornih tijela u slučaju ne postupanja po odredbama Prijedloga uredbe; članke 70. do 72. kojima se propisuju uvjeti za lijekovi za rijetke bolesti kojima se odgovara na veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu te trajanje i produljenje

² Komunikacija Komisije, Farmaceutska strategija za Europu (COM(2020) 761 final).

³ Direktiva 2001/83/EZ o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu.

⁴ Direktiva 2009/35/EZ o bojilima koja se mogu dodavati lijekovima (preinačena).

⁵ Uredba (EZ) br. 1394/2007 o lijekovima za naprednu terapiju i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004.

⁶ Uredba (EU) br. 536/2014 o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ.

⁷ Uredba (EZ) br. 726/2004 o utvrđivanju postupaka odobravanja primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove.

⁸ Uredba (EZ) br. 141/2000 o lijekovima za rijetke bolesti.

⁹ Uredba (EZ) br. 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i izmjeni Uredbe (EEZ) br. 1768/92, Direktive 2001/20/EZ, Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004.

zaštite stavljanja u promet tih lijekova; članke 116. do 134. koji se odnose na aktivnosti usmjerene na praćenje i upravljanje nestašicama i kritičnim nestašicama od strane nositelja odobrenja, nacionalnih nadležnih tijela i EMA-e; članke 113. do 115. kojima se uspostavlja regulatorno sigurno testno okruženje; čl. 162. kojim se utvrđuje postupak savjetovanja EMA-e s relevantnim nacionalnim nadležnim ili drugim tijelima (uključujući tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija (HTA) i određivanje cijena i naknadu troškova); čl. 166. i 167. kojim se propisuje obrada osobnih zdravstvenih podataka od strane EMA-e i zaštita od kibernetičkih napada te čl. 171. i 172. kojima se propisuju sustavi sankcija na nacionalnoj razini i razini EU-a, a zbog kršenja odredbi Prijedloga uredbe.

Odredbe Poglavlja VII.- Prijedloga direktive o Zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu koji uređuje regulatornu zaštitu, nezadovoljene medicinske potrebe i nagrade za lijekove za pedijatrijsku primjenu, te povezanih članaka u okviru Prijedloga uredbe o utvrđivanju primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova u humanoj uporabi i upravljanju EMA-e, a koji u članku 28. utvrđuje uvjete prilagođenih zahtjeva u pogledu dokumentacije (tzv. prilagođeni okvir) zbog specifičnosti svojstava lijeka ili metoda svojstvenih lijeku; u članku 48. propisuje posebne zahtjeve za lijekove za pedijatrijsku primjenu i sukladnost s PiP-om; u člancima 58. do 60. propisuje sljedivost tvari koje se upotrebljavaju u proizvodnji lijekova, stavljanje u promet i prekid stavljanja u promet pedijatrijskih lijekova; u člancima 80. do 86. daje se novi okvir za regulatornu zaštitu podataka i zaštitu stavljanja u promet i produljenje tih zaštita za prenamijenjene lijekove i lijekove za pedijatrijsku primjenu, te se u zakonodavstvo uvodi izuzeće od primjene prava intelektualnog vlasništva ili tzv. Bolar izuzeće (do sada utvrđeno samo sudskom praksom). Članak 188. propisuje sustav nadzora i inspekcije dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse, a članak 203. obvezuje države članice da EMA-u obavijeste o nacionalnim odlukama o zabrani opskrbe ili drugim mjerama u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet lijeka.

Status prijedloga zakonodavnih akata:

Ministri zdravstva raspravljali su o reformi farmaceutskog zakonodavstva EU-a na neformalnom sastanku Vijeća za zapošljavanje, socijalnu politiku, zdravstvo i pitanja potrošača (Vijeće EPSCO) u formaciji ministara zdravstva u Stockholmu 5. svibnja 2023. te na formalnim sastancima Vijeća EPSCO (zdravstvo) u Luxembourgu 13. lipnja 2023. i 21. lipnja 2024. godine.

Ministri gospodarstva su o Farma paketu raspravljali na sastanku Vijeća za konkurentnost (Vijeće COMPET) u okviru točke Razno 25. rujna 2023. na inicijativu Austrije i Njemačke koje su istaknule nužnost rasprave o nacrtu farmaceutskog paketa EU-a iz perspektive industrijske politike i konkurentnosti, te 7. ožujka 2024. na inicijativu Francuske, Rumunjske i Malte na temu ambiciozne strategije za borbu protiv nestašica lijekova s obzirom na preveliku ovisnost u ovom području te stoga i potrebe za re-industrijalizacijom u farmaceutskom sektoru.

Radna skupina za lijekove i medicinske proizvode o ovom je aktu do sada raspravljala u okviru 13 sastanaka održanih tijekom švedskog, španjolskog, belgijskog i mađarskog predsjedništva odnosno 10 jednodnevnih i 6 dvodnevnih sastanaka.

Na sastanku održanom 12. svibnja 2023. EK je predstavila osnovne značajke Farma paketa.

Tijekom španjolskog predsjedništva, na sastancima održanim 16. studenoga i 11. prosinca 2023. godine EK je predstavila studiju utjecaja koja je prethodila izradi Prijedloga direktive i Prijedloga uredbe, a države članice su imale priliku postavljati pitanja o predstavljenom.

Belgijskog je predsjedništvo započelo analizu Prijedloga uredbe i Prijedloga direktive na način da je na sastanku održanom 18. i 19. siječnja EK predstavila uvod, opća načela te sustav

poticaja, stavljanja u promet lijekova, nezadovoljenih medicinskih potreba, regulatorne pomoći prije podnošenja zahtjeva, prilagođeni zakonski okvir izdavanja odobrenja, regulatornog sigurnog testnog okruženja (*regulatory sandbox*), kao i upravljanja nestašicama i sigurnost opskrbe lijekovima.

Usljedio je 5 sastanaka (30. siječnja, 16. veljače, 21. i 22. veljače, 29. veljače i 1. ožujka te 15. ožujka) na kojima su obrađivane odredbe iz Poglavlja X. Prijedloga Uredbe kojim se regulira dostupnost lijekova i sigurnost opskrbe lijekovima te pripadajućih članaka koji se bave nestašicom i opskrbom lijekova u okviru Prijedloga direktive o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu.

Na sastancima 18. i 19. ožujka te 8. i 9. travnja prethodno navedenim odredbama dodane su i odredbe iz Poglavlja VII.- Prijedloga direktive o Zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu koji uređuje regulatornu zaštitu, nezadovoljene medicinske potrebe i nagrade za lijekove za pedijatrijsku primjenu te povezanih članaka u okviru Prijedloga uredbe o utvrđivanju primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova u humanoj uporabi i upravljanju EMA-e.

Trenutačno se razmatra na koji način na COREPER-u predstaviti rad po Farma paketu, ali ne postoji ambicija predlaganja djelomičnog općeg pristupa za područje nestašica i sigurne opskrbe lijekova, kao ni za područje regulatornih poticaja.

Europskom parlamentu (EP), odnosno nadležnom Odboru za okoliš, javno zdravstvo i sigurnost hrane EP-a (ENVI Odbor), povjerenica Kyriakides predstavila je Farma paket 26. travnja 2023. godine. Nastavno je ENVI Odbor o istome održao 3 rasprave (20. rujna, 7. studenog i 4. prosinca) te je 19. ožujka o.g. usvojio izvješće i to za: Prijedlog uredbe sa 67 glasova za, 6 protiv i 7 suzdržanih, odnosno za Prijedlog direktive sa 66 glasova za, 2 protiv i 9 suzdržanih.

Stajalište RH:

RH pozdravlja reformu farmaceutskog zakonodavstva EU-a, posebno bolji pristup te veću cjenovnu pristupačnost lijekova za pacijente u cijeloj EU kao i povećanje sigurnosti opskrbe lijekovima i rješavanje problema nestašica. Također, pozdravlja poticanje inovativne industrije lijekova i istraživanja u cilju zadovoljavanja nezadovoljenih medicinskih potreba; veću dostupnost pedijatrijskih lijekova; prenamjenu postojećih lijekova i dodavanje novih terapijskih indikacija.

Nadalje, RH smatra pozitivnom namjeru praćenja nestašica kritičnih lijekova, kako na razini EU-a, tako i na razini država članica te uspostavu i daljnje jačanje postojećih mehanizama za njihovo otklanjanje.

Glede unošenja izuzeća od prava intelektualnog vlasništva (tzv. Bolar izuzeće) u zakonodavni okvir EU-a, RH drži da će ono dovesti do jedinstvenog pristupa i tumačenja sudske prakse u svim državama članicama, a što bi trebalo rezultirati bržim ulaskom generičkih lijekova na tržište, što smatramo pozitivnim.

Za RH je važno da novi zakonodavni okvir ne poluča negativan utjecaj na nacionalni sustav zdravstvene zaštite i dostupnost generičkih lijekova kroz produžavanje regulatorne zaštite podataka i zaštite stavljanja u promet lijeka, kao i da se ne povećaju troškovi za nacionalne zdravstvene sustave. U tom smislu RH smatra da je potrebno osigurati ravnotežu između poticanja inovacija i zadržavanja predvidljivosti dolaska generičkih lijekova na tržište, kao i odgovarajuću ravnotežu u pravima i obvezama država članica i EK.

Izuzetno je važno uspostaviti sustav koji će svim državama članicama, neovisno o veličini i financijskoj snazi, omogućiti da u slučajevima kritičnih nestašica lijekova, na nacionalnoj

razini, a ako je potrebno i na razini EU, aktiviraju sustav koji će učinkovito i brzo riješiti nastalu krizu.

RH razumije da paralelni uvoz i izvoz lijekova predstavlja zakonit oblik trgovine unutar jedinstvenog tržišta. Istovremeno, smatramo korisnim u okviru Farma paketa omogućiti nacionalnim sustavima, u određenim slučajevima, ograničavanje paralelne trgovine, kako bi se osigurao javni interes, odnosno odgovarajuća i kontinuirana opskrba stanovništva lijekovima, pazeći pritom da su takve mjere opravdane, razumne i razmjerne. Također, RH ukazuje da paralelni promet lijekovima može prouzročiti administrativne zapreke pristupu lijekovima u državama članicama pa držimo svrsishodnim razmotriti pitanje reguliranja paralelne trgovine.

RH drži da osiguravanje odgovarajućeg stupnja sigurnosti opskrbe tržišta lijekovima ne može rezutirati neproporcionalnim sustavom obveza za nositelje odobrenja za stavljanje lijekova u promet, kao niti za nadležna nacionalna tijela.

Zalažemo se da se jasno propišu mogućnosti države članice za intervencijom na svom tržištu u slučaju kada pravila jedinstvenog tržišta prijete neposrednom opasnošću za održivost nacionalnog sustava te izuzeće od povrede prava EU u tim slučajevima.

RH izražava zabrinutost uz namjeru EK da u cilju okolišne održivosti lijekova proširi obvezu izrade i procjene rizika za okoliš na sve proizvode koji su već na tržištu i koji su potencijalno štetni za okoliš budući da takva odredba, u kombinaciji s horizontalnim zakonodavstvom koje se odnosi na okoliš (pakiranja lijekova, otpadne vode u proizvodnji lijekova i sl.), stvara dodatno financijsko opterećenje proizvođačima lijekova (prvenstveno generičkih lijekova) i potencijalno dovodi do povlačenja tih lijekova s tržišta.

Iako u sklopu rasprave o odredbama koje se odnose na regulatorne poticaje, do sada nije provedena rasprava o prenosivim vaučerima (koji su dio regulatornih poticaja), RH izražava zabrinutost uz učinak navedenih vaučera u odnosu na dostupnost lijekova (budući da isti daju dodatnu godinu zaštite), financijske obveze RH prema EU te na financijsku održivost nacionalnih zdravstvenih sustava.

Također, RH izražava zabrinutost najavljenim produženjem ukupne zaštite lijeka, kako regulatorne zaštite podataka tako i tržišne zaštite (naročito u odnosu na već sada značajno duže razdoblje zaštite u EU u odnosu na druga tržišta, npr. Sjedinjene Američke Države ili Norveška).

Ističemo i zabrinutost da se aktivnosti provedene na nacionalnoj razini u cilju spriječavanja nestašica i osiguravanja opskrbe lijekovima mogu smatrati narušavanjem tržišnog natjecanja i preprekama trgovini unutar EU pa smatramo potrebnim dobro definirati mehanizme koji stoje na raspolaganju državama članicama.

Sporna/otvorena pitanja za RH:

Za RH je važno zadržati postojeći sustav dolaska generičkih lijekova na nacionalno tržište, u predvidljivim rokovima. U tom smislu, dodatne administrativne i financijske obveze koje se nameću nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne smiju dovesti do dodatnog ili ubranog povlačenja lijekova, u prometu u RH, s tržišta, jer bi to moglo proizvesti negativne posljedice za nacionalni zdravstveni sustav. Istovremeno, ključno je osigurati odgovarajući pristup svim lijekovima (uključujući generičke i bio-slične lijekove) za sve građane i to u istom opsegu u kojem su prisutni u drugim državama članicama, uspostavljanjem i unaprjeđivanjem sustava solidarnosti i preraspodjele lijekova u slučajevima nestašica.

RH izražava zabrinutost zbog prebacivanja financijskog tereta ove zakonodavne reforme na države članice, nadležna nacionalna tijela i nositelje odobrenja. Ne dovodeći u pitanje potrebu

za razovjem novih antimikrobika, mjere za poticanje njihovog razvoja uključuju značajne troškove za porezne obveznike i industriju generičkih lijekova.

RH smatra da je potrebno zadržati dostatan stupanj fleksibilnosti u odnosu na razvoj novih tehnologija, no ukazuje na potrebu da se izuzetci od pravila dobro definiraju i propišu kako se ne bi otvorio paralelni sustav odobravanja lijekova zbog nedovoljno jasnog okvira za primjenu izuzeća.

RH nadalje ukazuje na problem potencijalnih tužbi nositelja odobrenja protiv država članica budući da se teret utvrđivanja ispunjavanja uvjeta za pojedine poticaje prenio na države članice, ali i problem potencijalnih tužbi EU/drugih država članica prema državama članicama koje poduzimaju nacionalne mjere za osiguravanje dostatne opskrbe svojih nacionalnih tržišta.

RH može prihvatiti granulirani/modularni pristup regulatornoj zaštiti podataka, ali smatra da je neophodno, kao što je to sada, utvrditi fiksno razdoblje zaštite podataka (*data exclusivity*), a sva dodatna, varijabilna trajanja zaštite uključiti u razdoblje zaštite stavljanja u promet.

RH upozorava da bi: (i) produženo trajanje regulatorne zaštite podataka, (ii) pojačana izvješćivanja o nestašicama i izrada planova za njihovo spriječavanje i ublažavanje, kao i (iii) izrada te dodatni zakonodavni zahtjevi i financijski tereti povezani s rizicima za okoliš, za generičku industriju mogli biti prezahtjevni, što bi kao posljedicu moglo imati povlačenje postojećih generičkih lijekova s tržišta i prestanak njihove proizvodnje u EU.

Konačno, pred nacionalna regulatorna tijela stavlja se zahtjev za izvršavanjem dodatnih zadaća u područjima upravljanja nestašicama, pojačane procjene rizika za okoliš te poboljšane znanstvene i regulatorne potpore prije izdavanja odobrenja, što predstavlja dodatni trošak koji će ta tijela morati samostalno snositi.

Stajališta država članica i EK:

Države članice su načelno pozdravile objavu Farma paketa, prije svega jer on proizlazi iz Farmaceutske strategije za Europu i usmjeren je na ostvarivanje njezinih ciljeva u smislu jačanja dostupnosti lijekova kao i pristupa istima te pristupačnosti za sve građane EU-a, bez obzira na mjesto prebivališta, odnosno boravišta. Države članice pozdravljaju i cilj da se domaća farmaceutska industrija, tj. farmaceutska industrija EU-a, održi konkurentom na globalnom tržištu.

Nekolicina država članica drži da predložena terminologija nije horizontalno preuzeta u čitavom Farma paketu niti adekvatno provučena kroz dva akta te smatraju da će trebati horizontalno uskladiti terminologiju prije usuglašavanja općeg pristupa Vijeća o Farma paketu.

Druge države članice su napomenule kako se u pojedinim člancima kroz donošenje delegiranog umjesto provedbenog akta *de facto* pokušava proširiti ovlasti EK što nije primjereno. U tom smislu ove države članice traže da se horizontalno popiše i raspravi sve slučajeve koji zahtijevaju donošenje provedbenih i/ili delegiranih akata u okviru Farma paketa.

Uzimajući u obzir digitalizaciju u zdravstvu, kao i činjenicu da veliki dio područja koje regulira Farma paket već funkcionira kroz razmjenu informacija na platformama uspostavljenima na razini EU-a, neke države članice predlažu da se praksa horizontalno primjeni i za prikupljanje odnosno dijeljenje informacija u okviru Farma paketa.

Članci Prijedloga uredbe i Prijedloga direktive koji sadrže definicije nisu raspravljani, ali su izdvojene definicije: nestašice, kritične nestašice, kritične nestašice na razini EU-a te kritičnog lijeka. Neke države članice su napomenule kako nije moguće usuglasiti definiciju pojedinih pojmova bez iščitavanja čitavog Farma paketa, odnosno Prijedloga uredbe i Prijedloga direktive.

U pogledu nestašica lijekova neke države članice su pozdravile mjere koje predlaže EK, ali su i napomenule kako je neophodno primjenu istih osigurati na razini EU-a. U tom smislu ove su države članice tražile da EK izradi shemu obveza dionika u slučaju nestašice i da se u aktu jasno razdvoji postupanje u slučaju nestašica na razini EU-a, od postupanja s nestašicama na razini država članica.

Većina država članica su se složile kako je u aktu potrebno u nekom obliku progovoriti o paralelnoj trgovini, te da bi na razini EU odredba trebala biti jasno, ali minimalno definirana kako bi ostavila nacionalnim sustavima dovoljno manevarskog prostora za reguliranje pitanja.

Neke države članice upozoravaju da je uloga EK, EMA-e i Izvršne upravljačke skupine za nestašice i sigurnost medicinskih proizvoda (MSSG) u aktima vrlo široko postavljena, čak se predviđa mogućnost da MSSG, kao koordinacijsko tijelo država članica, donosi odluke temeljem kojih bi EK izrađivala pravno obvezujuće akte.

Također, izrazila se zabrinutost predviđenim povećanjem opterećenja za nacionalna nadležna tijela što će posljedično donijeti dodatne troškove zdravstvenim sustavima država članica.

Neke države članice primjećuju da je aktima predviđeno značajno povećanje opterećenja za nositelje odobrenja za stavljanje u promet lijeka i proizvođača što može imati izravni utjecaj na porast cijena lijekova kao i na odluku o povlačenju pojedinih, mahom starijih i generičkih lijekova s tržišta.

Neke su države članice istaknule kako razumiju namjere iza uvođenja modularnog sustava zaštite lijeka na tržištu, ali smatraju kako je model oduzeo predvidivost sustavu jer se nigdje ne uređuje da prijava mora rezultirati stavljanjem lijeka u promet pa je *de facto* sustav ovisan o dobroj volji proizvođača.

Neki su mogu načelno podržati koncept regulatornih poticaja kakve predlaže EK jer se slažu s ciljem koji se navedenim mjerama želi postići, ali smatraju potrebnim unijeti više jasnoće u postupak. Istovremeno, smatra se da prioritet treba staviti na uspostavu ravnoteže na unutarnjem tržištu lijekova te ističu kako bi aktom trebalo predvidjeti i poticaje za industriju generičkih lijekova te usmjeravati razvoj prema područjima gdje još uvijek nema adekvatnih terapija.

Istaknuta je podrška širenju izuzeća od prava intelektualnog vlasništva koja je tek načelno bila kodificirana u postojećem zakonodavstvu te je pružala mogućnost različitih interpretacija sudske presude Roche Products, Inc. v. Bolar Pharmaceutical Co., odnosno tzv. Bolara.

Neke su države članice istaknule da mogu podržati koncept sigurnog testnog okruženja (*regulatory sandbox*), ali smatraju da postupak moraju kontrolirati države članice, odnosno nadležna nacionalna tijela.

EK drži da je izradila uravnotežen prijedlog te da su rješenja koja je predložila optimalna kako bi se povećala dostupnost, pristup i pristupačnost lijekova, ali istovremeno i zaštitili interesi domaće, EU farmaceutske industrije na globalnom tržištu.

Sporna/otvorena pitanja za države članice i EK:

Odredbe Poglavlja X. Prijedloga uredbe kojim se regulira dostupnost lijekova i sigurnost opskrbe lijekovima te pripadajućih članaka koji se bave nestašicom i opskrbom lijekova u okviru Prijedloga direktive o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu.

Neke države članice smatraju da je važno osigurati jasne modalitete za provedbu postupaka predviđenih u odredbama kojima se regulira kategorije povlačenja lijekova s tržišta.

Iako su se države članice složile vezano uz rokove za obavijest nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u slučaju kada dolazi do trajnog prekidanja stavljanja lijeka u promet te trajnog povlačenja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nekolicina država članica smatra da rok

kojim se suspendira stavljanje lijeka u promet treba produljiti na 12 mjeseci, dok druge države članice smatraju da je predloženi rok realističan. Istovremeno, neki smatraju da je predložen rok za obavijest o privremenom poremećaju u opskrbi lijekom predug, posebno jer je praksa pokazala da se teško poštuje i postojeći rok od 2 mjeseca. Neki su skloni predloženu obavijest regulirati na najmanje 4 mjeseca prije nastupa privremenog poremećaja, a ES 6 mjeseci prije no nestašica nastupi. Drugi napominju kako nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predvidivu nestašicu treba najaviti ukoliko će ona trajati dulje od 7 dana, dok dio država članica smatra da je dovoljno najavljivati nestašicu koja će trajati najmanje 14 dana.

Uz predloženu izradu plana za sprječavanje nestašica neki drže da je to dobro rješenje ukoliko uključuje različitu razinu razrađenosti istih, odnosno da razrađenost plana ovisi o stupnju rizika od nestašice za pojedini proizvod. Drugi smatraju da plan za sprječavanje nestašica treba izrađivati samo za kritične lijekove.

Neki drže kako bi se za praćenje nestašica od strane nadležnih tijela država članica ili EMA-e trebalo koristiti bazu podataka stvorenu u okviru Direktive 2011/62/EU o krivotvorenim lijekovima¹⁰, odnosno Europski sustav verifikacije lijekova (EMVS). Postoje neslaganja s ovom idejom za koju se zahtijeva dodatna rasprava.

Male države članice strahuju da bi ih ograničavanje definiranja nestašice na lijekove koji su stavljeni na tržište moglo dovesti u nepovoljniji položaj, jer u malim državama članicama vrlo često nestašicu izaziva nedostatak lijekova do kojeg je došlo upravo zbog odluke proizvođača da lijek ne stavi na malo tržište.

Uzimajući u obzir da nametanje sankcija u slučajevima koji su predviđeni u okviru članka kojima se regulira dostupnost lijekova i sigurnost opskrbe mogu imati izravni utjecaj na stanje na pojedinom tržištu lijekova neke države članice smatraju da bi sankcije trebale biti regulirane samo za one lijekove koji su odobreni na razini EU. Odredbe Poglavlja VII. Prijedloga direktive o Zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu koji uređuje regulatornu zaštitu, nezadovoljene medicinske potrebe i nagrade za lijekove za pedijatrijsku primjenu te povezanih članaka u okviru Prijedloga uredbe o utvrđivanju primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova u humanoj uporabi i upravljanju EMA-e.

Nekolicina država članica drže da se prisilno licenciranje u aktu treba urediti u skladu s TRIPS-om te da predloženi sustav poticaja nije dovoljno jasan i transparentan.

Glede predloženog ukupnog razdoblja zaštite lijeka neke države članice smatraju da je predloženo razdoblje predugo od čega dio tih država članica smatra da je 11 godina najdulja ukupna zaštita koju bi trebalo propisivati jer iznad toga financijski utjecaj na pacijenta i zdravstveni sustav postaje prevelik, dok manjina drži da ukupna zaštita ne bi trebala biti dulja nego je danas.

Neke države članice istaknule su kako podržavaju prijedlog kojim se predviđa istovremeno podnošenje zahtjeva za stavljanje lijeka na tržište svih država članica, dok druge smatraju da stavljanje u promet (*market launch*) nije adekvatan instrument za rješavanje nejednakog pristupa lijekovima na unutarnjem tržištu.

Vezano uz predložene modulacije odnosno granuliranje zaštite lijeka:

države članice mogu podržati smanjenje temeljne zaštite na 6 godina, ali drže da modulaciju koja je predložena treba revidirati, prije svega u smjeru da se modulira tržišna, a ne patentna zaštita lijeka.

Druge države članice drže da treba mijenjati modulaciju koja se odnosi na nezadovoljene medicinske potrebe.

¹⁰Direktiva 2011/62/EU o izmjeni Direktive 2001/83/EZ o zakoniku Zajednice koji se odnosi na lijekove za primjenu kod ljudi, u svrhu prevencije unosa krivotvorenih lijekova u legalni opskrbeni lanac.

Modulacija o dodatnim terapijskim indikacijama nije optimalna za dvije države članice.

Neke države članice bi mijenjale modulaciju uz znanstvene savjete dok jedna država članica ističe da navedena modulacija ne bi trebala biti dio ovog paketa.

Dvije države članice mogu podržati produljenje zaštite podataka za prenamijenjene lijekove, dok grupa država članica mogu podržati koncept, ali smatraju da odredbu u postojećem obliku neće biti moguće promjenjivati te predlažu odredbu dodatno raspraviti i doraditi.

Kod produljenja isključivog prava stavljanja u promet lijeka neke države članice primjećuju da odredba šalje kontroverznu poruku maloj i osjetljivoj skupini pacijenata koji boluju od rijetkih bolesti, jer govorimo o lijekovima koji su zaštićeni po nekoliko drugih osnova predviđenih aktom. Smatraju da se odredbom neproporcionalno veliki teret stavlja na nacionalne zdravstvene sustave.

EK je u okviru rasprave mahom branila predložena rješenja, osim u slučaju izuzeća od prava intelektualnog vlasništva (*Bolar*) kada je uložila analitičku rezervu dok ne dobije povratnu informaciju od relevantnih stručnjaka uz marginu za prilagođavanje izričaja ove odredbu.

Pravna služba Vijeća (PSV) je uz predloženo reguliranje paralelnog prometa lijekovima po uzoru na odredbu iz Uredbe o veterinarskim lijekovima¹¹ pojasnila da uspostava sustava obavješćivanja o namjeri paralelne trgovine pravno nije problematična, ona ne narušava pravila tržišnog natjecanja koja su na snazi na unutarnjem tržištu EU-a, niti pravnu osnovu akata iz Farma paketa. Načelno ista pravna logika vrijedi i za slučaj kada država članica poduzima mjere na nacionalnoj razini kada je cilj mjera sprečavanje nestašice lijekova. Sam tekst, navodi PSV ostavlja dovoljno prostora da države članice poduzmu određene mjere, iako nije moguće isključiti da određena zabrana u konačnici bude suprotna tržišnom natjecanju jer tu mogućnost nije moguće *ex ante* isključiti. U tom smislu, a kako je prepoznao i sam sud, treba poduzimati mjere koje su opravdane i proporcionalne. PSV zaključuje kako je ugovore potrebno poštivati, ali zakonodavstvo mora biti u stanju prepoznati slučajeve kada je opravdano poduzeti neku mjeru kako bi se osigurala održiva opskrba lijekovima, između ostaloga i zato što su javnozdravstvena razmatranja legitimna kako u području tržišnog natjecanja tako i u području unutarnjeg tržišta te pomažu kreiranju utemeljenih odredbi.

Vezano uz širenje ovlasti predviđenih Prijedlogom uredbe PSV pojašnjava kako je potrebno ispuniti 2 elementa: (i) poštivati članak 291. Ugovora o funkcioniranju EU-a (UFEU) te (ii) osigurati pokrivenost sadržaja odredbe pravnom osnovom akta. U navedenom smislu PSV napominje kako davanje provedbenih ovlasti EK ne može biti podloga za kreiranje prava. U tom se smislu članka 114. UFEU-a ne može koristiti za uređivanje unutarnjeg tržišta po pitanju zaliha lijekova. Unutarnje tržište se u ovom slučaju ukazuje kao zapreka za rješavanje problema nestašica na nacionalnom tržištu država članica. Taj problem se treba riješiti proporcionalnom mjerom na razini EU. Temelj za poduzimanje mjere može biti, između ostalih, javno zdravlje. PSV istovremeno ističe kako odredba kojom bi se Europskoj agenciji za lijekove (EMA) omogućilo usvajati odluke koje imaju pravne posljedice, ne bi bila primjerena. Naime, EMA može iznijeti pokazatelje ili izraditi smjernice, ali ne može donositi pravila i odluke. Istovremeno je PSV potvrdila kako je pravno rješenje kojim je Izvršna upravljačka skupina za nestašice i sigurnost medicinskih proizvoda (MSSG) jedina ovlaštena usvojiti listu kritičnih nestašica na razini EU-a, jedini takav slučaj u postojećoj pravnoj stečevini koji je potencijalno pravno problematičan jer koordinacijsko tijelo država članica nema pravnu osobnost. Uobičajeno je da je u ovakvim slučajevima EK nadležna za usvajanje dokumenta na prijedlog MSSG-a.

¹¹ Uredba (EU) 2019/6 o veterinarskim lijekovima i stavljanju izvan snage Direktive 2001/82/EZ.

Stav RH o spornim/otvorenim pitanjima:

RH dijeli zabrinutost drugih država članica vezano uz postupke povlačenja lijeka s tržišta.

Uz rokove za obavijest nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet RH drži da predvidivu nestašicu treba prijaviti ukoliko bi njezino trajanje bilo dulje od 14 dana, dok se uz predloženi rok za obavijest o privremenom poremećaju u opskrbi lijekom slaže da je on predug posebno imajući na umu da je praksa pokazala da se teško poštuje i postojeći rok od 2 mjeseca.

Glede plana za sprječavanje nestašica RH se slaže da bi se isti trebalo izrađivati samo za kritične lijekove, dok bi za sve ostale lijekove bilo dovoljno da nadležno nacionalno tijelo dobije na uvid procjenu rizika od nestašice koje poslovni subjekti izrađuju u okviru svog redovnog poslovanja.

RH brine da bi otvaranje Europskog sustava verifikacije lijekova iz Direktive 2011/62/EU o krivotvorenim lijekovima za potrebe Farma paketa moglo stvoriti probleme jer sustav sadrži podatke o pacijentima koji su pokriveni GDPR-om.

RH se slaže s drugim državama članicama po pitanju definiranja nestašice. RH smatra da definicija pojma nestašice treba uključiti 3 elementa, a kako bi se izbjeglo nejasnoće i različito interpretiranje pojma u provedbi: (a) količinu potrebnog lijeka u odnosu na broj stanovnika u državi članici; (b) duljinu trajanja nestašice lijeka i (c) da li se nestašica odnosi na sve lijekove ili samo na lijekove s popisa kritičnih lijekova. Navedene elemente može se označavati primjerice u sustavu semafora.

RH se slaže da bi sankcije u području nestašica i sigurnosti opskrbe trebale biti regulirane samo za one lijekove koji su odobreni na razini EU.

RH podržava napore usmjerene na jasniju formulaciju odredbi kojima se regulira sustav poticaja.

RH se slaže da je predloženo ukupno razdoblje zaštite lijeka predugo. Smatra da bi ukupno razdoblje zaštite trebalo ostati nepromijenjeno, ali je spremna, u svijetlu kompromisa u kasnijoj fazi pregovora pristati na maksimalno produljenje ukupne zaštite od 11 godina.

RH se slaže s državama članicama koje sumnjaju da će se regulatornim poticajima za istovremenim stavljanjem u promet novog lijeka riješiti problem nejednakog pristupa lijekovima. Takvo rješenje samo će problem prebaciti na nadležna tijela država članica.

Stoga, vezano uz predložene modulacije RH smatra dodatnih 24 mjeseca podatkovne zaštite neučinkovitim i neproporcionalnim poticajem inovativnoj industriji, te smatra da ukoliko se isti uklone iz dokumenta, ostali poticaji mogli bi se prihvatiti, u kasnijoj fazi pregovora u cilju postizanja kompromisnog prijedloga. Međutim, neophodno je, kao što je to do sada regulirano, razdvojiti fiksno razdoblje zaštite podataka (*data exclusivity*), a sva dodatna, varijabilna trajanja zaštite iz modulacije uključiti u razdoblje zaštite stavljanja u promet.

RH podržava smanjenje temeljne zaštite lijeka na 6 godina, ali isto tako drži da se modulacija zaštite treba raditi isključivo u području tržišne zaštite lijeka, kako bi se očuvala predvidljivost na tržištu i pravovremeni izlazak generičkih lijekova u promet.

Postojeće zakonodavstvo RH i potreba njegove izmjene slijedom usvajanja zakonodavnih akata:

U ovom trenutku nije do kraja jasno koliko će opsežan biti zahvat u postojeće zakonodavstvo, ali će svakako biti potrebno izmijeniti pravne akte kojima je u hrvatsko zakonodavstvo preuzeta pravna stečevina iz akata čije se izmjene i dopune predviđaju Farma paketom. Navedeni su

propisi mahom u nadležnosti Ministarstva zdravstva i među njima će sigurno biti Zakon o zdravstvenoj zaštiti i Zakon o lijekovima.

Utjecaj provedbe zakonodavnih akata na proračun RH:

U ovom trenutku nije jasno koliki će biti utjecaj provedbe dokumenata iz Farma paketa na proračun RH, ali možemo pretpostaviti da će se raditi o značajnom utjecaju: izravnom - uz ispunjenje obveza prema EU, kao i neizravnom – zbog potencijalno kasnijeg dolaska generičkih i biosličnih lijekova na tržište.



EUROPSKA
KOMISIJA

Bruxelles, 26.4.2023.
COM(2023) 192 final

2023/0132 (COD)

Prijedlog

DIREKTIVE EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA

**o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu i o stavljanju izvan snage Direktive
2001/83/EZ i Direktive 2009/35/EZ**

(Tekst značajan za EGP)

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

OBRAZLOŽENJE

1. KONTEKST PRIJEDLOGA

• Razlozi i ciljevi prijedloga

Zakonodavstvo EU-a o lijekovima omogućilo je odobravanje sigurnih, djelotvornih i visokokvalitetnih lijekova. Međutim, pristup pacijenata lijekovima u EU-u i sigurnost opskrbe sve su veći razlozi za zabrinutost, kao što je vidljivo iz nedavnih zaključaka Vijeća¹ i rezolucija Europskog parlamenta². Postoji i sve veći problem nestašica lijekova u mnogim zemljama EU-a/EGP-a. Posljedice takvih nestašica uključuju smanjenu kvalitetu liječenja koje pacijenti primaju i veće opterećenje zdravstvenih sustava i zdravstvenih djelatnika, koji trebaju utvrditi i osigurati alternativne načine liječenja. Iako su zakonodavstvom o lijekovima uvedeni regulatorni poticaji za inovacije te regulatorni instrumenti za podupiranje pravodobnog odobravanja inovativnih i obećavajućih terapija, ti lijekovi ne dopiru uvijek do pacijenata i nisu svim pacijentima u EU-u jednako dostupni.

Osim toga, inovacije nisu uvijek usredotočene na nezadovoljene medicinske potrebe i postoje tržišni nedostaci, posebno u razvoju prioritetnih antimikrobika koji mogu pomoći u rješavanju problema antimikrobne rezistencije. Znanstveni i tehnološki napredak i digitalizacija nisu u potpunosti iskorišteni te je potrebno posvetiti pozornost učinku lijekova na okoliš. Usto, sustav odobravanja mogao bi se pojednostavniti kako bi se držao korak s globalnim regulatornim tržišnim natjecanjem. Farmaceutska strategija za Europu³ sveobuhvatan je odgovor na trenutačne izazove za farmaceutsku politiku putem zakonodavnih i nezakonodavnih mjera koje djeluju zajedno kako bi se postigao opći cilj osiguravanja opskrbe EU-a sigurnim i cjenovno pristupačnim lijekovima i podupiranja inovacijskih nastojanja farmaceutske industrije EU-a⁴. Preispitivanje zakonodavstva o lijekovima ključno je za postizanje tih ciljeva. Međutim, na inovacije, dostupnost i cjenovnu pristupačnost lijekova utječu i čimbenici izvan područja primjene tog zakonodavstva, kao što su globalne istraživačke i inovacijske aktivnosti ili nacionalne odluke o određivanju cijena i naknadi troškova. Stoga se samo reformom zakonodavstva ne mogu riješiti svi problemi. Unatoč tomu, zakonodavstvo EU-a o lijekovima može biti čimbenik koji omogućuje i povezuje inovacije, pristup lijekovima i njihovu cjenovnu pristupačnost te zaštitu okoliša.

Predloženom revizijom zakonodavstva EU-a o lijekovima nadograđuje se visoka razina zaštite javnog zdravlja i usklađivanja koja je već postignuta u području odobravanja lijekova. Glavni je cilj reforme osigurati da pacijenti u cijelom EU-a imaju pravodoban i pravedan pristup lijekovima. Još je jedan cilj ovog prijedloga

¹ Zaključci Vijeća o jačanju ravnoteže u farmaceutskim sustavima u Europskoj uniji i državama članicama (SL C 269, 23.7.2016., str. 31.). Zaključci Vijeća o pristupu lijekovima i medicinskim proizvodima za snažniji i otporan EU 2021/C 269 I/02 (SL C 269I, 7.7.2021., str. 3.).

² Rezolucija Europskog parlamenta od 2. ožujka 2017. o mogućnostima EU-a za poboljšanje pristupa lijekovima (2016/2057(INI), Rezolucija Europskog parlamenta od 17. rujna 2020. o nestašici lijekova – rješenja za novonastali problem (2020/2071(INI).

³ Komunikacija Komisije, *Farmaceutska strategija za Europu* (COM(2020) 761 final), https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_hr.

⁴ Mandatno pismo predsjednice Europske komisije upućeno povjerenici za zdravlje i sigurnost hrane Stelli Kyriakides, [mission-letter-stella-kyriakides_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/mission-letter-stella-kyriakides_en.pdf) (europa.eu).

poboljšati sigurnost opskrbe i ukloniti nestašice specifičnim mjerama, među ostalim jačanjem obveza nositelja odobrenja za stavljanje u promet da izvijeste o potencijalnim ili stvarnim nestašicama i povlačenjima, prestancima i suspenzijama odobrenja za stavljanje lijeka u promet prije predviđenog prekida kontinuirane opskrbe tržišta lijekom. Kako bi se podržale globalna konkurentnost i inovacijska moć sektora, potrebno je uspostaviti ispravnu ravnotežu između davanja poticaja za inovacije, osobito u području nezadovoljenih medicinskih potreba, i mjera za pristup i cjenovnu pristupačnost.

Okvir je potrebno pojednostavniti i prilagoditi znanstvenim i tehnološkim promjenama te on treba pridonijeti smanjenju učinka lijekova na okoliš. Ova je predložena reforma sveobuhvatna, no ujedno je ciljana i usredotočena na odredbe koje su relevantne za postizanje njezinih specifičnih ciljeva. Stoga obuhvaća sve odredbe osim onih koje se odnose na oglašavanje, krivotvorene lijekove te homeopatske i tradicionalne biljne lijekove.

Zato su ciljevi prijedloga sljedeći:

Opći ciljevi

- jamčenje visoke razine javnog zdravlja osiguravanjem kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova za pacijente u EU-u,
- usklađivanje unutarnjeg tržišta u pogledu nadzora i kontrole lijekova te prava i dužnosti nadležnih tijela država članica.

Specifični ciljevi

- osiguravanje da svi pacijenti u cijelom EU-a imaju pravodoban i pravedan pristup sigurnim, učinkovitim i cjenovno pristupačnim lijekovima,
- povećanje sigurnosti opskrbe i jamčenja stalne dostupnosti lijekova pacijentima, bez obzira na to gdje u EU-u žive,
- stvaranje privlačnog okruženja za istraživanje, razvoj i proizvodnju lijekova u Europi, pogodnog za inovacije i konkurentnost,
- povećanje okolišne održivosti lijekova.

Svi prethodno navedeni opći i specifični ciljevi relevantni su i za područja lijekova za rijetke bolesti i lijekova za djecu.

• **Dosljednost s postojećim odredbama politike u tom području**

Trenutačno zakonodavstvo EU-a o lijekovima uključuje opće i specifično zakonodavstvo. Direktivom 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća⁵ i Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća⁶ (zajedno „opće zakonodavstvo o lijekovima”) utvrđene su odredbe koje se odnose na zahtjeve u pogledu izdavanja odobrenja za lijekove i nakon njihova izdavanja, programe potpore prije izdavanja odobrenja, regulatorne poticaje u smislu zaštite podataka i tržišne zaštite, proizvodnju i opskrbu te Europsku agenciju za lijekove (EMA). Opće zakonodavstvo o lijekovima nadopunjeno je specifičnim zakonodavstvom o lijekovima za rijetke

⁵ Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (SL L 311, 28.11.2001., str. 67.).

⁶ Uredba (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka odobravanja primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove (SL L 136, 30.4.2004., str. 1.).

bolesti (Uredba (EZ) br. 141/2000⁷), lijekovima za djecu (Uredba (EZ) br. 1901/2006, „Uredba o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu”⁸) i lijekovima za naprednu terapiju (Uredba (EZ) br. 1394/2007⁹). Predložena revizija zakonodavstva o lijekovima sastojat će se od dvaju zakonodavnih prijedloga:

- nove direktive o stavljanju izvan snage i zamjeni Direktive 2001/83/EZ i Direktive 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća¹⁰ te uključivanju relevantnih dijelova Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu (Uredba (EZ) br. 1901/2006),
- nove uredbe o stavljanju izvan snage i zamjeni Uredbe (EZ) br. 726/2004, stavljanju izvan snage i zamjeni Uredbe o lijekovima za rijetke bolesti (Uredba (EZ) br. 141/2000) te stavljanju izvan snage i uključivanju relevantnih dijelova Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu (Uredba (EZ) br. 1901/2006).

Spajanjem Uredbe o lijekovima za rijetke bolesti i Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu sa zakonodavstvom koje se primjenjuje na sve lijekove omogućit će se pojednostavnjenje i veća usklađenost.

Na lijekove za rijetke bolesti i lijekove za djecu i dalje će se primjenjivati iste odredbe koje se primjenjuju na druge lijekove u pogledu njihove kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti, primjerice kad je riječ o postupcima odobravanja stavljanja u promet i zahtjevima u pogledu farmakovigilancije i kakvoće. Međutim, na te vrste lijekova nastavit će se primjenjivati i specifični zahtjevi kako bi se podupro njihov razvoj. To je zato što se pokazalo da tržišne sile same po sebi nisu dovoljne za poticanje odgovarajućeg istraživanja i razvoja lijekova za djecu i lijekova za pacijente koji boluju od rijetke bolesti. Te bi zahtjeve, koji su trenutačno utvrđeni u drugim zakonodavnim aktima, trebalo uključiti u uredbu i u ovu Direktivu kako bi se osigurala jasnoća i usklađenost svih mjera koje se primjenjuju na te lijekove.

- **Dosljednost u odnosu na druge politike Unije**

Prethodno opisano zakonodavstvo EU-a o lijekovima usko je povezano s nekoliko drugih povezanih zakonodavnih akata EU-a. „Uredba o kliničkim ispitivanjima” (Uredba (EU) br. 536/2014)¹¹ omogućuje učinkovitije odobravanje kliničkih ispitivanja u EU-u. Uredbom (EU) 2022/123¹² jača se uloga Europske agencije za lijekove kako bi se olakšao koordinirani odgovor na razini EU-a na zdravstvene

⁷ Uredba (EZ) br. 141/2000 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 1999. o lijekovima za rijetke bolesti (SL L 18, 22.1.2000., str. 1.).

⁸ Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i izmjeni Uredbe (EEZ) br. 1768/92, Direktive 2001/20/EZ, Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 378, 27.12.2006., str. 1.).

⁹ Uredba (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007. o lijekovima za naprednu terapiju i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 324, 10.12.2007., str. 121.).

¹⁰ Direktiva 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 23. travnja 2009. o bojilima koja se mogu dodavati lijekovima (SL L 109, 30.4.2009., str. 10.).

¹¹ Uredba (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ (SL L 158, 27.5.2014., str. 1.).

¹² Uredba (EU) 2022/123 Europskog parlamenta i Vijeća od 25. siječnja 2022. o pojačanoj ulozi Europske agencije za lijekove u pripravnosti za krizne situacije i upravljanju njima u području lijekova i medicinskih proizvoda (SL L 20, 31.1.2022., str. 1.).

krize. Zakonodavstvo o naknadama koje se plaćaju EMA-i¹³ pridonosi osiguravanju odgovarajućeg financiranja za aktivnosti EMA-e, uključujući odgovarajuću naknadu nacionalnim nadležnim tijelima za njihov doprinos izvršavanju zadaća te agencije.

Postoje poveznice i s regulatornim okvirima EU-a za druge zdravstvene proizvode. Zakonodavstvo EU-a o krvi, tkivima i stanicama¹⁴ relevantno je jer su neke tvari ljudskog podrijetla polazni materijal za lijekove. Relevantan je i regulatorni okvir EU-a za medicinske proizvode¹⁵ jer postoje proizvodi u kojima se kombiniraju lijekovi i medicinski proizvodi.

Nadalje, ciljevi predložene reforme zakonodavstva o lijekovima dosljedni su s ciljevima niza širih programa politika i inicijativa EU-a.

Kad je riječ o promicanju inovacija, u okviru Obzora Europa¹⁶, ključnog programa za financiranje istraživanja i inovacija u EU-u, i plana za borbu protiv raka¹⁷ podupiru se istraživanje i razvoj novih lijekova. Osim toga, inovacije u farmaceutskom sektoru promiču se okvirima intelektualnog vlasništva o patentima u skladu s nacionalnim zakonima o patentima, Europskom patentnom konvencijom i Sporazumom o trgovinskim aspektima prava intelektualnog vlasništva te okvirom o svjedodžbama o dodatnoj zaštiti u skladu s Uredbom EU-a o svjedodžbi o dodatnoj zaštiti¹⁸. Akcijski plan za intelektualno vlasništvo¹⁹ u okviru industrijske strategije uključuje modernizaciju sustava svjedodžbi o dodatnoj zaštiti. Svjedodžbama o dodatnoj zaštiti produljuju se određena patentna prava kako bi se zaštitile inovacije i kompenzirali dugotrajna klinička ispitivanja i postupci za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. Kad je riječ o ispunjenju nezadovoljenih medicinskih potreba u području antimikrobne otpornosti, predložena reforma zakonodavstva o lijekovima pridonijet će ciljevima Europskog akcijskog plana „Jedno zdravlje” za borbu protiv antimikrobne otpornosti²⁰.

¹³ Uredba Vijeća (EZ) br. 297/95 od 10. veljače 1995. o naknadama koje se plaćaju Europskoj agenciji za ocjenu lijekova i Uredba (EU) br. 658/2014 Europskog parlamenta i Vijeća o naknadama koje se plaćaju Europskoj agenciji za lijekove za provedbu aktivnosti farmakovigilancije u pogledu lijekova za primjenu kod ljudi (SL L 35, 15.2.1995., str. 1.).

¹⁴ Direktiva 2002/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 27. siječnja 2003. o utvrđivanju standarda kvalitete i sigurnosti za prikupljanje, ispitivanje, preradu, čuvanje i promet ljudske krvi i krvnih sastojaka i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Direktiva 2004/23/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju standarda kvalitete i sigurnosti za postupke darivanja, prikupljanja, testiranja, obrade, čuvanja, skladištenja i distribucije tkiva i stanica (SL L 033, 8.2.2003., str. 30.).

¹⁵ Uredba (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o medicinskim proizvodima, o izmjeni Direktive 2001/83/EZ, Uredbe (EZ) br. 178/2002 i Uredbe (EZ) br. 1223/2009 te o stavljanju izvan snage direktiva Vijeća 90/385/EEZ i 93/42/EEZ (SL L 117, 5.5.2017., str. 1.) i Uredba (EU) 2017/746 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima te o stavljanju izvan snage Direktive 98/79/EZ i Odluke Komisije 2010/227/EU (SL L 117, 5.5.2017., str. 176.).

¹⁶ Uredba (EU) 2021/695 Europskog parlamenta i Vijeća od 28. travnja 2021. o uspostavi Okvirnog programa za istraživanja i inovacije Obzor Europa, o utvrđivanju pravila za sudjelovanje i širenje rezultata te o stavljanju izvan snage uredbi (EU) br. 1290/2013 i (EU) br. 1291/2013 (SL L 170, 12.5.2021., str. 1.).

¹⁷ Komunikacija Komisije, *Europski plan za borbu protiv raka* (COM(2021) 44 final).

¹⁸ Uredba (EZ) br. 469/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o svjedodžbi o dodatnoj zaštiti za lijekove (SL L 152, 16.6.2009., str. 1.)

¹⁹ Komunikacija Komisije, *Iskorištavanje inovacijskog potencijala EU-a. Akcijski plan za intelektualno vlasništvo za oporavak i otpornost EU-a* (COM(2020) 760 final).

²⁰ Komunikacija Komisije, *Europski akcijski plan „Jedno zdravlje” za borbu protiv antimikrobne otpornosti*, https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf.

Kad je riječ o pristupu lijekovima, osim zakonodavstva o lijekovima ulogu imaju i okviri intelektualnog vlasništva, Uredba o procjeni zdravstvenih tehnologija (Uredba (EU) 2021/2282)²¹ i Direktiva o transparentnosti (Direktiva 89/105/EEZ)²². Osim što se njima produljuju određena patentna prava kako bi se zaštitile inovacije, svjedodžbe o dodatnoj zaštiti utječu na učinak razdoblja regulatorne zaštite koja su predviđena zakonodavstvom o lijekovima, a stoga i na ulazak generičkih i biosličnih lijekova na tržište te u konačnici na pristup pacijenta lijekovima i cjenovnu pristupačnost lijekova. U skladu s Uredbom o procjeni zdravstvenih tehnologija nacionalna tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija provodit će zajedničke kliničke procjene kojima se novi lijekovi uspoređuju s postojećima. Takve zajedničke kliničke procjene pomoći će državama članicama da poduzmu pravodobnije odluke o određivanju cijena i naknadi troškova utemeljene na dokazima. Naposljetku, Direktivom o transparentnosti uređeni su postupovni aspekti odluka o određivanju cijena i naknadi troškova država članica, ali ona ne utječe na razinu cijena.

Kako bi se povećala sigurnost opskrbe lijekovima, predloženom reformom zakonodavstva o lijekovima nastoje se otkloniti sustavne nestašice i problemi u lancu opskrbe. Stoga se predloženom reformom dopunjuju i razrađuju uloge država članica i nadležnih tijela država članica kako su utvrđene u proširenju mandata EMA-e (Uredba (EU) 2022/123) te je ona usmjerena na osiguravanje pristupa i kontinuirane opskrbe kritičnim lijekovima tijekom zdravstvenih kriza. Njome se ujedno nadopunjuje misija Tijela za pripravnost i odgovor na zdravstvene krize (HERA) kako bi se osigurala dostupnost medicinskih protumjera u pripremi na zdravstvene krize i tijekom njih. Stoga je predložena reforma zakonodavstva o lijekovima dosljedna s paketom zakonodavnih inicijativa koje se odnose na zdravstvenu sigurnost u okviru europske zdravstvene unije²³.

Kako bi se riješili ekološki problemi, predloženom reformom zakonodavstva o lijekovima podržat će se inicijative u okviru europskog zelenog plana²⁴. One uključuju akcijski plan EU-a „Prema postizanju nulte stope onečišćenja zraka, vode i tla” i reviziju i. Direktive o pročišćavanju komunalnih otpadnih voda²⁵, ii. Direktive o industrijskim emisijama²⁶ i iii. popisa onečišćujućih tvari u površinskim i podzemnim vodama iz Okvirne direktive o vodama²⁷. Prijedlog je dobro usklađen i sa Strateškim pristupom Europske unije lijekovima u okolišu²⁸.

²¹ Uredba (EU) 2021/2282 Europskog parlamenta i Vijeća od 15. prosinca 2021. o procjeni zdravstvenih tehnologija i izmjeni Direktive 2011/24/EU (SL L 458, 22.12.2021., str. 1.).

²² Direktiva Vijeća 89/105/EEZ od 21. prosinca 1988. o transparentnosti mjera kojima se uređuje određivanje cijena lijekova za humanu uporabu i njihovo uključivanje u nacionalne sustave zdravstvenog osiguranja (SL L 40, 11.2.1989., str. 8.).

²³ Europska zdravstvena unija – Zaštita zdravlja Europljana i kolektivni odgovor na prekogranične zdravstvene krize, https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-of-life/european-health-union_hr.

²⁴ Komunikacija Komisije, *Europski zeleni plan* (COM(2019) 640 final).

²⁵ Direktiva Vijeća 91/271/EEZ od 21. svibnja 1991. o pročišćavanju komunalnih otpadnih voda (SL L 135, 30.5.1991., str. 40.).

²⁶ Direktiva 2010/75/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 24. studenoga 2010. o industrijskim emisijama (integrirano sprečavanje i kontrola onečišćenja) (SL L 334, 17.12.2010., str. 17.).

²⁷ Direktiva 2000/60/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 23. listopada 2000. o uspostavi okvira za djelovanje Zajednice u području vodne politike (SL L 327, 22.12.2000., str. 1.) i Direktiva 2013/39/EU

Naposljetku, kad je riječ o uporabi zdravstvenih podataka, europskim prostorom za zdravstvene podatke²⁹ osigurat će se zajednički okvir u državama članicama za pristup visokokvalitetnim zdravstvenim podacima iz prakse. Time će se promicati napredak u istraživanju i razvoju lijekova te osigurati novi instrumenti za farmakovigilanciju i usporedne kliničke procjene. Zahvaljujući olakšavanju pristupa zdravstvenim podacima i njihove uporabe, tim će se dvjema inicijativama zajedno podupirati konkurentnost i inovacijski kapacitet farmaceutske industrije EU-a.

2. PRAVNA OSNOVA, SUPSIDIJARNOST I PROPORCIONALNOST

• Pravna osnova

Prijedlog se temelji na članku 114. stavku 1. i članku 168. stavku 4. točki (c) Ugovora o funkcioniranju Europske unije (UFEU). To je u skladu s pravnom osnovom postojećeg zakonodavstva EU-a o lijekovima. Cilj je članka 114. stavka 1. uspostava i funkcioniranje unutarnjeg tržišta, a članak 168. stavak 4. točka (c) odnosi se na utvrđivanje visokih standarda kvalitete i sigurnosti lijekova.

• Supsidijarnost (za neisključivu nadležnost)

Zajednički standardi kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti za odobravanje lijekova prekogranično su pitanje javnog zdravlja koje utječe na sve države članice i stoga se može učinkovito urediti samo na razini EU-a. Djelovanje EU-a također se oslanja na jedinstveno tržište kako bi se postigao jači učinak kad je riječ o pristupu sigurnim, učinkovitim i cjenovno pristupačnim lijekovima i o sigurnosti opskrbe u cijelom EU-u. Nekoordinirane mjere država članica mogu dovesti do narušavanja tržišnog natjecanja i prepreka trgovini unutar EU-a za lijekove koji su važni za cijeli EU te bi se njima ujedno vjerojatno povećalo administrativno opterećenje za farmaceutska poduzeća, koja često posluju u više država članica.

Usklađeni pristup na razini EU-a pruža i veći potencijal da se poticajima podupru inovacije i da se zajedničkim djelovanjem razviju lijekovi u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba. Nadalje, očekuje se da će se pojednostavnjenjem i racionalizacijom procesa u okviru predložene reforme smanjiti administrativno opterećenje za poduzeća i tijela te tako povećati učinkovitost i privlačnost sustava EU-a. Reforma će pozitivno utjecati i na konkurentno funkcioniranje tržišta s pomoću ciljanih poticaja i drugih mjera kojima se olakšava rani ulazak na tržište generičkih i biosličnih lijekova, što će pridonijeti pristupu pacijenata lijekovima i cjenovnoj pristupačnosti lijekova. Ipak, u okviru predložene reforme zakonodavstva o lijekovima poštuje se isključiva nadležnost država članica u pružanju zdravstvenih usluga, uključujući politike i odluke o određivanju cijena i naknadi troškova.

Europskog parlamenta i Vijeća od 12. kolovoza 2013. o izmjeni direktiva 2000/60/EZ i 2008/105/EZ u odnosu na prioritetne stvari u području vodne politike (SL L 226, 24.8.2013., str. 1.).

²⁸ Strateški pristup Europske unije lijekovima u okolišu,

<https://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/pharmaceuticals.htm>.

²⁹ Komunikacija Komisije, *Europski prostor za zdravstvene podatke: iskorištavanje potencijala zdravstvenih podataka za građane, pacijente i inovacije* (COM(2022) 196 final).

- **Proporcionalnost**

Inicijativa ne prelazi ono što je potrebno za ostvarivanje ciljeva reforme. Čini to na način kojim se potiče nacionalno djelovanje, koje inače ne bi bilo dovoljno da se ti ciljevi postignu na zadovoljavajući način.

Načelo proporcionalnosti odražava se u usporedbi opcija koje su ocijenjene u procjeni učinka. Na primjer, svojstveni su kompromisi između cilja inovacija (promicanje razvoja novih lijekova) i cilja cjenovne pristupačnosti (koja se često postiže tržišnim natjecanjem generičkih/biosličnih lijekova). Reformom se potiče održavanje kao ključan element za inovacije, ali se prilagođavaju kako bi se bolje potaknuo i nagradio razvoj lijekova u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba i kako bi se pronašlo bolje rješenje za pravodoban pristup pacijenata lijekovima u svim državama članicama.

- **Odabir instrumenta**

Predloženom direktivom uvodi se velik broj izmjena Direktive 2001/83/EZ te se uključuje dio trenutnih odredaba i izmjena Uredbe (EZ) br. 1901/2006. Stoga se nova direktiva kojom se stavlja izvan snage Direktiva 2001/83/EZ (a ne direktiva o izmjeni) smatra odgovarajućim pravnim instrumentom. Direktiva ostaje najbolji odabir pravnog instrumenta kako bi se izbjegla rascjepkanost nacionalnog zakonodavstva o lijekovima za humanu primjenu s obzirom na to da se zakonodavstvo temelji na sustavu nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet i odobrenja EU-a za stavljanje u promet. Nacionalna odobrenja izdaju se i njima se upravlja na temelju nacionalnih zakona kojima se provodi pravo EU-a. Pri evaluaciji općeg zakonodavstva o lijekovima nije utvrđeno da je odabir pravnog instrumenta uzrokovao posebne probleme ili da se njime smanjila razina usklađenosti. Osim toga, mišljenje platforme REFIT³⁰ iz 2019. pokazalo je da među državama članicama nije bilo potpore za to da se Direktiva 2001/83/EZ pretvori u uredbu.

3. **REZULTATI EX POST EVALUACIJA, SAVJETOVANJA S DIONICIMA I PROCJENA UČINKA**

- **Ex post evaluacije/provjere primjerenosti postojećeg zakonodavstva**

Za potrebe reforme općeg zakonodavstva o lijekovima provedene su aktivnosti savjetovanja s dionicima kao dio usporednih evaluacija i procjena učinka općeg zakonodavstva o lijekovima te Uredbe o lijekovima za rijetke bolesti i Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu³¹.

Za lijekove za rijetke bolesti i lijekove za djecu provedena je i 2020. objavljena zajednička evaluacija dvaju zakonodavnih akata³².

Kad je riječ o općem zakonodavstvu o lijekovima, evaluacija zakonodavstva pokazala je da je zakonodavstvo i dalje relevantno za dva glavna cilja, a to su zaštita javnog zdravlja i usklađivanje unutarnjeg tržišta za lijekove u EU-u. Zakonodavstvom su ostvareni ciljevi revizije iz 2004., iako ne svi u istoj mjeri. Cilj

³⁰ Napori EU-a za pojednostavnjenje zakonodavstva – godišnji pregled opterećenosti za 2019., https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

³¹ Radni dokument službi Komisije – Procjena učinka – Prilog 5.: Evaluacija.

³² Evaluacija zakonodavstva o lijekovima za rijetke bolesti i lijekovima za djecu, https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/medicines-children/evaluation-medicines-rare-diseases-and-children-legislation_hr.

osiguravanja kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova ostvaren je u najvećoj mjeri, dok je cilj osiguravanja pristupa pacijenata lijekovima u svim državama članicama postignut tek u ograničenoj mjeri. Kad je riječ o osiguravanju konkurentnog funkcioniranja unutarnjeg tržišta i privlačnosti u globalnom kontekstu, zakonodavstvom je ostvaren umjeren učinak. U evaluaciji je utvrđeno da postignuća ili nedostaci revizije iz 2004. u pogledu njezinih ciljeva ovise o brojnim vanjskim čimbenicima izvan nadležnosti zakonodavstva. Oni uključuju istraživačke i razvojne aktivnosti te međunarodnu lokaciju istraživačkih i razvojnih klastera, nacionalne odluke o određivanju cijena i naknadi troškova, poslovne odluke i veličinu tržišta. Farmaceutski sektor i razvoj lijekova globalni su jer će istraživanja i klinička ispitivanja koja se provode na jednom kontinentu biti potpora razvoju i odobravanju lijekova na drugim kontinentima, a globalni su i lanci opskrbe i proizvodnja lijekova. Postoji međunarodna suradnja kako bi se uskladili zahtjevi za potporu odobravanju, npr. Međunarodno vijeće za usklađivanje tehničkih zahtjeva za lijekove za humanu primjenu³³.

U evaluaciji su utvrđeni glavni nedostaci koji zakonodavstvom o lijekovima nisu otklonjeni na odgovarajući način, pri čemu je prepoznato i da oni ovise o čimbenicima izvan njegove nadležnosti. Glavni su nedostaci sljedeći:

- medicinske potrebe pacijenata nisu zadovoljene u dovoljnoj mjeri;
- cjenovna pristupačnost lijekova predstavlja izazov za zdravstvene sustave;
- pacijenti imaju nejednak pristup lijekovima u EU-u;
- nestašice lijekova sve su veći problem u EU-u;
- životni ciklus lijeka može imati negativne posljedice na okoliš;
- regulatorni sustav ne obuhvaća u dovoljnoj mjeri inovacije i u nekim slučajevima stvara nepotrebno administrativno opterećenje.

Kad je riječ o lijekovima za pacijente koji boluju od rijetkih bolesti i lijekovima za djecu, evaluacija je pokazala da su dvama specifičnim zakonodavnim aktima općenito ostvareni pozitivni rezultati tako što je omogućen razvoj više lijekova za te dvije skupine stanovništva. Međutim, u evaluaciji su utvrđeni i važni nedostaci, koji su slični onima utvrđenima za opće zakonodavstvo o lijekovima:

- medicinske potrebe pacijenata s rijetkim bolestima i djece nisu zadovoljene u dovoljnoj mjeri;
- cjenovna pristupačnost lijekova sve je veći izazov za zdravstvene sustave;
- pacijenti imaju nejednak pristup lijekovima u EU-u;
- regulatorni sustav ne obuhvaća u dovoljnoj mjeri inovacije i u nekim slučajevima stvara nepotrebno administrativno opterećenje.

- **Savjetovanja s dionicima**

Za potrebe reforme općeg zakonodavstva o lijekovima provedene su aktivnosti savjetovanja s dionicima kao dio usporedne evaluacije i procjene učinka³⁴. Za taj je postupak pripremljena jedinstvena strategija savjetovanja, koja je uključivala

³³ ICH – usklađivanje za bolje zdravlje, <https://www.ich.org/>.

³⁴ Radni dokument službi Komisije – Procjena učinka – Prilog 2.: Savjetovanje s dionicima (Sažeto izvješće).

aktivnosti savjetovanja za prethodno i za buduće razdoblje. Njome su se nastojali prikupiti doprinosi i perspektive svih skupina dionika o evaluaciji zakonodavstva i za procjenu učinka mogućih opcija politike za reformu.

Sljedeće ključne skupine dionika utvrđene su kao prioritetne skupine u strategiji savjetovanja: javnost, organizacije koje zastupaju pacijente, potrošače i civilno društvo koje su aktivne u pitanjima javnog zdravlja i društvenim pitanjima, zdravstveni djelatnici i pružatelji zdravstvene skrbi; istraživači, akademska zajednica i učena društva (znanstvenici), organizacije za zaštitu okoliša, farmaceutska industrija i njezini predstavnici.

U okviru internog procesa rada na politikama koji podupire reviziju Komisija je surađivala s Europskom agencijom za lijekove (EMA) i nadležnim tijelima država članica koja su zadužena za reguliranje lijekova. Oba dionika imaju ključnu ulogu u provedbi zakonodavstva o lijekovima.

Informacije su prikupljene u okviru savjetovanja koja su se održala od 30. ožujka 2021. do 25. travnja 2022. Njih je sačinjavalo sljedeće:

- povratne informacije o Komisijinu kombiniranom planu evaluacije/početnoj procjeni učinka (od 30. ožujka do 27. travnja 2021.),
- Komisijino javno savjetovanje na internetu (od 28. rujna do 21. prosinca 2021.),
- ciljane ankete provedene među dionicima, točnije javnim tijelima, farmaceutskom industrijom, uključujući MSP-ove, akademskom zajednicom, predstavnicima civilnog društva i pružateljima zdravstvene skrbi (anketa) (od 16. studenoga 2021. do 14. siječnja 2022.),
- razgovori (od 2. prosinca 2021. do 31. siječnja 2022.),
- radionica za potvrđivanje o nalazima evaluacije (prva radionica) 19. siječnja 2022.,
- radionica za potvrđivanje o nalazima procjene učinka (druga radionica) 25. travnja 2022.

Među dionicima je postojao opći konsenzus o tome da trenutačni farmaceutski sustav jamči visoku razinu sigurnosti pacijenata koja se može nadograditi revizijom kako bi se odgovorilo na nove izazove i poboljšale opskrba sigurnim i cjenovno pristupačnim lijekovima, pristup pacijenata lijekovima i inovacije, naročito u područjima u kojima medicinske potrebe pacijenata nisu zadovoljene. Javnost, pacijenti i organizacije civilnog društva izrazili su svoje očekivanje pravednog pristupa inovativnim terapijama u EU-u, među ostalim za nezadovoljene medicinske potrebe, i kontinuirane opskrbe lijekovima. Javna tijela i organizacije pacijenata odlučile su se za različito trajanje trenutačnih glavnih poticaja, kako je vidljivo iz najpoželjnije opcije. Farmaceutska industrija izjasnila se protiv uvođenja poticaja različitog trajanja ili skraćivanja postojećih poticaja te je dala prednost uvođenju dodatnih ili novih poticaja. Dionici iz industrije ujedno su naglasili potrebu za stabilnošću trenutačnog pravnog okvira i predvidljivošću za poticaje. Elemente o okolišu, regulatornoj potpori za nekomercijalne subjekte i prenamjeni lijekova koji su uključeni u najpoželjniju opciju podržali su ključni dionici kao što su pružatelji zdravstvene skrbi, akademska zajednica i organizacije za zaštitu okoliša.

Kad je riječ o reviziji zakonodavstva o lijekovima za djecu i lijekovima za rijetke bolesti, u kontekstu postupka procjene učinka provedene su posebne aktivnosti

savjetovanja: javno savjetovanje provedeno je od 7. svibnja do 30. srpnja 2021. Nadalje, ciljane ankete, uključujući anketu o troškovima za farmaceutska poduzeća i javna tijela, provedene su od 21. lipnja do 30. srpnja 2021. (kasni odgovori primali su se do kraja rujna 2021. zbog ljetne stanke). Program razgovora sa svim relevantnim skupinama dionika (javna tijela, farmaceutska industrija (uključujući MSP-ove), akademska zajednica, predstavnici civilnog društva i pružatelji zdravstvene skrbi) proveden je krajem lipnja 2021., a fokusne skupine sastale su se 23. veljače 2022. kako bi razgovarale o nekim glavnim pitanjima povezanim s reformom.

Među dionicima postojao je opći konsenzus da su dva zakonodavna akta imala pozitivan učinak na razvoj lijekova za djecu i lijekova za liječenje rijetkih bolesti. Međutim, kad je riječ o Uredbi o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu, smatralo se da su trenutačna struktura plana pedijatrijskog istraživanja i uvjeta koji omogućuje oslobođenje od obveze sastavljanja takvog plana moguće prepreke razvoju određenih inovativnih proizvoda. Svi su dionici istaknuli da bi u području lijekova za rijetke bolesti i lijekova za djecu trebalo bolje poduprijeti lijekove kojima se odgovara na nezadovoljene medicinske potrebe pacijenata. Javna tijela podržala su različito trajanje isključivog prava stavljanja u promet lijekova za rijetke bolesti kao sredstva za bolje usmjeravanje razvoja u područjima u kojima liječenje nije dostupno. Farmaceutska industrija izjasnila se protiv uvođenja poticaja različitog trajanja ili skraćivanja postojećih poticaja te je dala prednost uvođenju dodatnih ili novih poticaja. Kad je riječ o reviziji općeg zakonodavstva o lijekovima, dionici iz industrije ujedno su naglasili potrebu za stabilnošću trenutačnog pravnog okvira i predvidljivošću za poticaje.

- **Prikupljanje i primjena stručnog znanja**

Osim opsežnog savjetovanja s dionicima opisanog u prethodnim odjeljcima provedene su sljedeće vanjske studije kako bi se poduprle usporedna evaluacija i procjena učinka općeg zakonodavstva o lijekovima te evaluacija i procjena učinka zakonodavstva o lijekovima za rijetke bolesti i lijekovima za pedijatrijsku primjenu:

- *Study supporting the Evaluation and Impact Assessment of the general pharmaceutical legislation. Evaluation Report, Technopolis Group (2022.).*
- *Study supporting the Evaluation and Impact Assessment of the general pharmaceutical legislation. Impact Assessment Report, Technopolis Group (2022.).*
- *Future-proofing pharmaceutical legislation - Study on medicine shortages, Technopolis Group (2021.).*
- *Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation, Technopolis Group and Ecorys (2019.).*
- *Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe, Copenhagen Economics (2018.).*
- *Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives, Technopolis Group and Ecorys (2016.).*

- **Procjene učinka**

Opće zakonodavstvo o lijekovima

U procjeni učinka za reviziju općeg zakonodavstva o lijekovima³⁵ analizirane su tri opcije politike (A, B i C):

- opcija A oslanja se na sadašnje stanje i njome se ciljevi postižu uglavnom s pomoću novih poticaja;
- u opciji B ciljevi se postižu s pomoću više obveza i nadzora;
- u okviru opcije C usvaja se pristup *quid pro quo* u smislu da se nagrađuje pozitivno ponašanje i da se obveze koriste samo kad ne postoji alternativa.

U okviru opcije A održava se postojeći sustav regulatorne zaštite za inovativne lijekove i dodaju se dodatna uvjetna razdoblja zaštite. Za prioritetne antimikrobike uvodi se prenosivi vaučer za zaštitu podataka. Zadržavaju se trenutačni zahtjevi u vezi sa sigurnošću opskrbe (obavještanje o povlačenju najmanje dva mjeseca unaprijed). Postojeći zahtjevi u vezi s procjenom rizika za okoliš nastavljaju se uz dodatne obveze informiranja.

U okviru opcije B predviđa se različito trajanje razdoblja regulatorne zaštite podataka (podijeljeno na standardna i uvjetna razdoblja). Poduzeća moraju imati antimikrobik u svojem portfelju ili uplatiti sredstva u fond kako bi financirala razvoj novih antimikrobika. Poduzeća su obvezna staviti lijekove s odobrenjem za cijeli EU na tržište u većini država članica (uključujući mala tržišta) i dostaviti informacije o primljenom javnom financiranju. Zadržavaju se trenutačni zahtjevi o sigurnosti opskrbe i poduzeća su obvezna ponuditi drugom poduzeću da na njega prenesu svoje odobrenje za stavljanje lijeka u promet prije nego što ga povuku. Procjena rizika za okoliš dovodi do dodatnih odgovornosti za poduzeća.

U okviru opcije C predviđa se različito trajanje regulatorne zaštite podataka (podijeljeno na standardna i uvjetna razdoblja), čime se postiže ravnoteža između pružanja privlačnih poticaja za inovacije i podrške pravodobnom pristupu pacijenata lijekovima u cijelom EU-u. Za prioritetne antimikrobike može se koristiti prenosivi vaučer za zaštitu podataka koji podliježe strogim kriterijima prihvatljivosti i uvjetima za uporabu vaučera, dok mjere za razboritu uporabu dodatno pridonose suzbijanju antimikrobne rezistencije. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet moraju osigurati transparentnost u vezi s javnim financiranjem kliničkih ispitivanja. Usklađeno je prijavljivanje nestašica, a tijela na razini EU-a obavještavaju se samo o ozbiljnim nestašicama. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet obvezni su ranije izvijestiti o mogućim nestašicama i ponuditi drugom poduzeću da na njega prenesu svoje odobrenje za stavljanje u promet prije nego što ga povuku. Pojačani su zahtjevi povezani s procjenom rizika za okoliš i uvjetima uporabe.

Sve opcije nadopunjene su skupom zajedničkih elemenata koji su usmjereni na pojednostavnjenje i racionalizaciju regulatornih postupaka i prilagođavanje zakonodavstva za nošenje s budućim promjenama kako bi se uzele u obzir nove tehnologije.

Najpoželjnija opcija temelji se na opciji C i također uključuje prethodno spomenute zajedničke elemente. Smatralo se da je najpoželjnija opcija najbolji odabir politike uzimajući u obzir specifične ciljeve revizije te gospodarske, socijalne i okolišne učinke predloženih mjera.

³⁵

Radni dokument službi Komisije – Procjena učinka.

Najpoželjnija opcija, koja uključuje uvođenje poticaja različitog trajanja, troškovno je učinkovit način za postizanje ciljeva poboljšanog pristupa, ispunjavanja nezadovoljenih medicinskih potreba i cjenovne pristupačnosti za zdravstvene sustave. Očekuje se da će se njome osigurati povećanje pristupa od 15 %, odnosno novi će lijek na raspolaganju imati dodatnih 67 milijuna ljudi koji borave u EU-u, i da će se većim brojem lijekova ispuniti nezadovoljene medicinske potrebe uz isti trošak za porezne obveznike kao i dosad. Osim toga, očekuju se uštede za poduzeća i regulatorna tijela zahvaljujući međusektorskim mjerama koje bi omogućile bolju koordinaciju, pojednostavnjenje i ubrzane regulatorne postupke.

Procjenjuje se da će mjere za poticanje razvoja prioritetnih antimikrobika uključivati troškove za porezne obveznike i industriju generičkih lijekova, ali mogle bi biti djelotvorne protiv antimikrobne rezistencije ako se primjenjuju u strogim uvjetima i uz oštre mjere za razboritu uporabu. Te je troškove potrebno sagledati i u kontekstu prijetnje rezistentnih bakterija i trenutačnih troškova koji nastaju zbog antimikrobne rezistencije, uključujući smrtno slučajevne, troškove zdravstvene skrbi i gubitke produktivnosti.

Izvorni proizvođači lijekova imali bi dodatne troškove i koristi od poticaja i uvjeta stavljanja na tržište te bi im se općenito povećala prodaja. Određeno povećanje troškova bit će povezano s izvješćivanjem o nestašicama. Regulatorna tijela snosit će troškove povezane s izvršavanjem dodatnih zadaća u područjima upravljanja nestašicama, pojačane procjene rizika za okoliš te poboljšane znanstvene i regulatorne potpore prije izdavanja odobrenja.

Zakonodavstvo o lijekovima za rijetke bolesti i lijekovima za pedijatrijsku primjenu

U procjeni učinka za reviziju zakonodavstva o lijekovima za rijetke bolesti i lijekovima za pedijatrijsku primjenu isto su analizirane tri opcije politike (A, B i C) za svaki pojedini zakonodavni akt. Opcije politike razlikuju se u pogledu poticaja ili nagrada koje bi bile dostupne za lijekove za rijetke bolesti i lijekove za djecu. Revizija će usto uključivati niz zajedničkih elemenata prisutnih u svim opcijama.

Za lijekove za rijetke bolesti u okviru opcije A zadržava se 10 godina isključivog prava stavljanja u promet te se kao dodatan poticaj dodaje prenosivi vaučer za regulatornu zaštitu za lijekove kojima se odgovara na veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu pacijenata. Takav vaučer omogućuje jednogodišnje produljenje trajanja regulatorne zaštite ili se može prodati drugom poduzeću i upotrijebiti za lijek u portfelju tog poduzeća.

U okviru opcije B ukida se trenutačno isključivo pravo stavljanja u promet u trajanju od 10 godina za sve lijekove za rijetke bolesti.

U opciji C predviđa se različito trajanje isključivog prava stavljanja u promet od 10, 9 i 5 godina (za veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu, nove djelatne tvari odnosno provjerene primjene) na temelju vrste lijeka za rijetku bolest. Može se odobriti dodatno jednogodišnje produljenje isključivog prava stavljanja u promet na temelju dostupnosti za pacijente u svim relevantnim državama članicama, ali samo za lijekove za veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu i nove djelatne tvari.

Sve opcije nadopunjene su skupom zajedničkih elemenata usmjerenih na pojednostavnjenje i racionalizaciju regulatornih postupaka i prilagođavanje zakonodavstva za nošenje s budućim promjenama.

Smatralo se da je opcija C najbolji odabir politike uzimajući u obzir specifične ciljeve te gospodarske i socijalne učinke predloženih mjera. Očekuje se da će ta opcija

omogućiti uravnotežen pozitivan ishod koji pridonosi postizanju četiriju ciljeva revizije. Njome će se nastojati preusmjeriti ulaganja i potaknuti inovacije, posebno u području lijekova kojima se odgovara na veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu, a pritom se neće ugroziti razvoj drugih lijekova za rijetke bolesti. Očekuje se da će se mjerama predviđenima u okviru te opcije ujedno poboljšati konkurentnost farmaceutske industrije EU-a, među ostalim MSP-ova, i da će one dovesti do najboljih rezultata u smislu pristupa pacijenata lijekovima (zahvaljujući i. mogućnosti ranijeg ulaska generičkih i biosličnih lijekova na tržište nego sad i ii. predloženom uvjetu dostupnosti za produljenje isključivog prava stavljanja u promet). Nadalje, zahvaljujući fleksibilnijim kriterijima za bolje definiranje rijetke bolesti povećat će se primjerenost zakonodavstva kako bi se njime obuhvatile nove tehnologije i smanjila administrativna opterećenja.

Ukupan iznos godišnjih troškova i koristi izračunan po zainteresiranoj skupini dionika za tu najpoželjniju opciju u usporedbi s početnim stanjem je sljedeći: ušteda troškova za porezne obveznike od 662 milijuna EUR zahvaljujući ubrzanom ulasku generičkih lijekova na tržište i dobit od 88 milijuna EUR za industriju generičkih lijekova. Javnost će imati na raspolaganju jedan ili dva dodatna lijeka za veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu te općenito veći i brži pristup pacijenata lijekovima. Izvorni proizvođači lijekova imat će procijenjeni gubitak bruto dobiti od 640 milijuna EUR zbog ranijeg ulaska generičkih lijekova na tržište, ali očekuju se uštede za poduzeća zahvaljujući međusektorskim mjerama u općem zakonodavstvu o lijekovima koje bi omogućile bolju koordinaciju, pojednostavnjenje i ubrzane regulatorne postupke.

Kad je riječ o lijekovima *za djecu*, u okviru opcije A zadržava se šestomjesečno produljenje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti kao nagrada za sve lijekove za koje se dovrši plan pedijatrijskog istraživanja. Nadalje, dodaje se dodatna nagrada za lijekove kojima se odgovara nezadovoljene medicinske potrebe djece. Ona će se sastojati od 12 dodatnih mjeseci produljenja svjedodžbe o dodatnoj zaštiti ili vaučera za regulatornu zaštitu (u trajanju od godine dana), koji se uz naknadu može prenijeti na drugi lijek (moguće drugog poduzeća), čime se lijeku primatelju omogućuje produljena regulatorna zaštita podataka (dodatna godina). U opciji B ukinuta je nagrada za dovršetak plana pedijatrijskog istraživanja. Subjekti koji razvijaju nove lijekove i dalje bi bili obvezni usuglasiti se s EMA-om i provesti plan pedijatrijskog istraživanja, ali ne bi dobili nagradu za dodatne troškove. U okviru opcije C šestomjesečno produljenje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti ostaje glavna nagrada za dovršetak plana pedijatrijskog istraživanja, kao i sad. Sve opcije nadopunjene su skupom zajedničkih elemenata usmjerenih na pojednostavnjenje i racionalizaciju regulatornih postupaka i prilagođavanje zakonodavstva za nošenje s budućim promjenama.

Smatralo se da je opcija C najbolji odabir politike uzimajući u obzir specifične ciljeve te gospodarske i socijalne učinke predloženih mjera. Očekuje se da će opcija C dovesti do povećanja broja lijekova, naročito u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba djece, za koje se očekuje da će doprijeti do djece brže nego dosad. Njome bi se osigurao i pravedan povrat ulaganja za subjekte koji razvijaju nove lijekove koji ispune pravnu obvezu istraživanja lijekova za primjenu u djece, kao i smanjeni administrativni troškovi povezani s postupcima koji proizlaze iz te obveze.

Očekuje se da će se novim mjerama za pojednostavnjenje i obvezama (npr. one povezane s mehanizmom djelovanja lijeka) skratiti razdoblje za pristup lijekovima za

djecu za 2–3 godine i donijeti tri dodatna nova lijeka za djecu godišnje u usporedbi sa sadašnjim stanjem, što će pak dovesti do dodatnih nagrada za subjekte koji razvijaju nove lijekove. Ti novi lijekovi za djecu na godišnjoj će osnovi dovesti do troškova za javnost procijenjenih na 151 milijun EUR, dok bi izvorni proizvođači lijekova ostvarili bruto dobit od 103 milijuna EUR kao kompenzaciju za svoj trud. Zahvaljujući pojednostavnjenju programa nagrada povezanog s istraživanjem lijekova za primjenu u djece, poduzećima koja proizvode generičke lijekove bit će lakše predvidjeti kad će moći ući na tržište.

- **Primjerenost i pojednostavnjenje propisa**

Predloženim revizijama nastoji se pojednostavniti regulatorni okvir i poboljšati njegova djelotvornost i učinkovitost, čime bi se smanjili administrativni troškovi poduzeća i nadležnih tijela. Većina predviđenih mjera odnosit će se na ključne postupke za odobravanje lijekova i upravljanje njihovim životnim ciklusom.

Administrativni troškovi smanjit će se za nadležna tijela, poduzeća i druge relevantne subjekte zbog dva glavna razloga. Prvo, postupci će se racionalizirati i ubrzati, na primjer u vezi s obnovom odobrenja za stavljanje u promet i podnošenjem izmjena ili prijenosom odgovornosti za status lijeka za rijetke bolesti s Komisije na EMA-u. Drugo, postojat će poboljšana koordinacija europske regulatorne mreže za lijekove, na primjer u pogledu rada raznih odbora EMA-e i interakcija s povezanim regulatornim okvirima. Očekuje se da će daljnji doprinosi smanjenju troškova poduzeća i uprava proizaći iz prilagodbi kako bi se uzeli u obzir novi koncepti kao što su adaptivna klinička ispitivanja, mehanizam djelovanja lijeka, uporaba dokaza iz prakse i nove uporabe zdravstvenih podataka unutar regulatornog okvira.

Poboljšanom digitalizacijom olakšat će se integracija regulatornih sustava i platformi u cijelom EU-u i podržati ponovna uporaba podataka te se očekuje da će se zahvaljujući njoj s vremenom smanjiti troškovi uprava (iako na početku može stvoriti jednokratne troškove). Na primjer, dionici iz industrije ostvarit će uštede elektroničkim podnošenjem informacija Europskoj agenciji za lijekove i nadležnim tijelima država članica. Nadalje, predviđena uporaba elektroničkih informacija o lijeku (umjesto papirnatih uputa) isto bi trebala dovesti do smanjenja administrativnih troškova.

Očekuje se da će MSP-ovi i nekomercijalni subjekti uključeni u razvoj lijekova naročito imati koristi od predviđenog pojednostavnjenja postupaka, šire uporabe elektroničkih procesa i smanjenja administrativnog opterećenja. Prijedlogom se ujedno nastoji optimizirati regulatorna potpora (npr. znanstveni savjeti) MSP-ovima i nekomercijalnim organizacijama, što bi dovelo do dodatnih smanjenja administrativnih troškova za te strane.

Općenito se očekuje da će se predviđenim mjerama za pojednostavnjenje i smanjenje opterećenja smanjiti troškovi poduzeća na temelju pristupa „jedan za jedan”. Naročito se očekuje da će predloženi postupci za racionalizaciju i pojačana potpora dovesti do ušteda za farmaceutsku industriju EU-a.

- **Temeljna prava**

Prijedlog pridonosi postizanju visoke razine zaštite zdravlja ljudi i stoga je u skladu s člankom 35. Povelje Europske unije o temeljnim pravima.

4. UTJECAJ NA PRORAČUN

Financijski učinak prikazan je u zakonodavnom financijskom izvještaju priloženom Prijedlogu uredbe Europskog parlamenta i Vijeća o utvrđivanju postupaka Unije za odobravanje i nadzor lijekova za humanu primjenu, o utvrđivanju pravila o Europskoj agenciji za lijekove te o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1394/2007 i Uredbe (EU) br. 536/2014 i stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 726/2004, Uredbe (EZ) br. 141/2000 i Uredbe (EZ) br. 1901/2006.

5. DRUGI ELEMENTI

- **Planovi provedbe i mehanizmi praćenja, evaluacije i izvješćivanja**

Razvoj novih lijekova može biti dugotrajan proces koji traje i do 10–15 godina. Stoga poticaji i nagrade imaju utjecaj mnogo godina nakon datuma odobrenja za stavljanje u promet. Korist za pacijente isto je potrebno izmjeriti u razdoblju od najmanje 5–10 godina nakon što se lijek odobri. Komisija namjerava pratiti relevantne parametre koji omogućuju procjenu napretka predloženih mjera kako bi se postigli njihovi ciljevi. Većina pokazatelja već se prikuplja na razini EMA-e. Nadalje, Odbor za farmaceutiku³⁶ poslužit će kao forum za raspravljanje o pitanjima povezanima s prenošenjem u nacionalno pravo i praćenje napretka. Komisija će redovito izvješćivati o praćenju. Značajna evaluacija rezultata revidiranog zakonodavstva može se predvidjeti tek po isteku najmanje 15 godina od roka za njegovo prenošenje.

- **Dokumenti s objašnjenjima (za direktive)**

Od presude Suda Europske unije u predmetu Komisija protiv Belgije (predmet C-543/17) države članice moraju uz svoje obavijesti o mjerama za prenošenje u nacionalno pravo priložiti dovoljno jasne i precizne informacije u kojima se naznačuje kojim se odredbama nacionalnog prava prenose koje odredbe direktive. To se mora učiniti za svaku obvezu, a ne samo na razini članaka. Ako države članice ispune tu obvezu, u načelu ne bi trebale slati Komisiji dokumente s objašnjenjima o prenošenju.

- **Detaljno obrazloženje posebnih odredaba prijedloga**

Predložena revizija zakonodavstva o lijekovima sastoji se od prijedloga nove direktive i prijedloga nove uredbe (vidjeti prethodni odjeljak „Dosljednost s postojećim odredbama politike u tom području”), kojima će se obuhvatiti i lijekovi za rijetke bolesti i lijekovi za pedijatrijsku primjenu. Odredbe o lijekovima za rijetke bolesti uključene su u predloženu uredbu. Dok su postupovni zahtjevi primjenjivi na lijekove za pedijatrijsku primjenu prvenstveno uključeni u novu uredbu, opći okvir za odobravanje i nagrađivanje tih lijekova uključen je u novu direktivu. Glavna područja revizije u okviru predložene nove uredbe navedena su u obrazloženju priloženog prijedloga uredbe.

Prilog II. direktivi sadržava postojeći tekst Priloga I. Prilog II. ažurirat će se delegiranim aktom. Delegirani akt donijet će se i početi primjenjivati prije roka za prenošenje direktive.

Predložena direktiva uključuje sljedeća glavna područja revizije:

³⁶ Odluka Vijeća od 20. svibnja 1975. o osnivanju Odbora za farmaceutiku (75/320/EEZ).

Promicanje inovacija i dostupnosti cjenovno pristupačnih lijekova – stvaranje uravnoteženog farmaceutskog ekosustava

Kako bi se omogućile inovacije i promicala konkurentnost farmaceutske industrije EU-a, pogotovo MSP-ova, odredbe predložene direktive djeluju u sinergiji s odredbama predložene uredbe. U tom se pogledu predlaže uravnoteženi sustav poticaja. Sustavom se nagrađuju inovacije, osobito u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba, a inovacije dopiru do pacijenata i poboljšava se pristup lijekovima u cijelom EU-u. Kako bi regulatorni sustav postao učinkovitiji i poticajniji za inovacije, predložene su mjere za pojednostavnjenje i racionalizaciju postupaka i stvaranje prilagodljivog okvira otpornog na buduće promjene (vidjeti i mjere u odjeljku „Smanjenje regulatornog opterećenja i osiguravanje fleksibilnog regulatornog okvira za potporu inovacijama i konkurentnosti” u nastavku i u predloženoj uredbi).

Uvođenje poticaja različitog trajanja povezanih s regulatornom zaštitom podataka i nagrađivanje inovacija u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba

Trenutačno standardno razdoblje regulatorne zaštite podataka smanjit će se s osam na šest godina. Ipak, to je i dalje konkurentno s obzirom na to što nude druge regije. Nadalje, nositelji odobrenja za stavljanje u promet ostvarit će pravo na dodatna razdoblja zaštite podataka (povrh standardnih šest godina) ako stave na tržište lijekove u svim državama članicama koje su obuhvaćene odobrenjem za stavljanje u promet (dodatne dvije godine), ako odgovore na nezadovoljene medicinske potrebe (dodatnih šest mjeseci), ako provedu usporedna klinička ispitivanja (dodatnih šest mjeseci) ili za dodatnu terapijsku indikaciju (dodatna godina).

Produljenje zaštite podataka za stavljanje na tržište odobrit će se ako se lijek isporuči u skladu s potrebama predmetnih država članica u roku od dvije godine od odobrenja za stavljanje u promet (ili u roku od tri godine u slučaju MSP-ova, neprofitnih subjekata ili poduzeća s ograničenim iskustvom u sustavu EU-a). Države članice imaju mogućnost odreći se uvjeta stavljanja na tržište na svojem državnom području za potrebe produljenja. To se posebno očekuje u situacijama u kojima je stavljanje na tržište u određenoj državi članici nemoguće iz praktičnih razloga ili jer postoje posebni razlozi zbog kojih ga država članica želi odgoditi. Takvo izuzeće ne znači da država članica uopće nije zainteresirana za lijek.

Produljenje zaštite podataka za ispunjenje nezadovoljene medicinske potrebe odobrit će se ako je lijek namijenjen za liječenje po život opasnih ili teško onespobjavljajućih bolesti za koje je i dalje prisutno veliko poboljšavanje i smrtnost te ako primjena lijeka dovodi do značajnog smanjenja poboljšavanja ili smrtnosti od te bolesti. Razni elementi te definicije nezadovoljene medicinske potrebe koja se temelji na kriteriju (npr. „i dalje prisutno veliko poboljšavanje i smrtnost”) dodatno će se utvrditi u provedbenim aktima uzimajući u obzir znanstveni doprinos EMA-e kako bi se osiguralo da koncept nezadovoljene medicinske potrebe odražava znanstveni i tehnološki razvoj i trenutačno znanje o bolestima kojima se ne posvećuje dovoljno pozornosti.

Nakon razdoblja regulatorne zaštite podataka slijedi razdoblje tržišne zaštite (dvije godine), koje u okviru predložene direktive ostaje nepromijenjeno u odnosu na postojeća pravila.

Uz dodatna razdoblja uvjetne zaštite razdoblje regulatorne zaštite (zaštita podataka i tržišna zaštita) može trajati do 12 godina za inovativne lijekove (ako se nakon prvotnog odobrenja za stavljanje u promet doda nova terapijska indikacija).

Osim toga, za lijek kojim se odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu poduzeće će imati na raspolaganju poboljšani program znanstvene i regulatorne potpore („PRIME”, od PRIority MEdicines (hrv. prioritetni lijekovi)) i ubrzane mehanizme procjene. Programom potpore PRIME potaknut će se inovacije u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba, omogućiti farmaceutskim poduzećima da ubrzaju postupak razvoja i osigurati ranija dostupnost za pacijente. Razni elementi te definicije nezadovoljene medicinske potrebe koja se temelji na kriteriju (npr. „i dalje prisutno veliko poboljševanje i smrtnost”) dodatno će se utvrditi u provedbenim aktima uzimajući u obzir znanstveni doprinos EMA-e kako bi se osiguralo da koncept nezadovoljene medicinske potrebe odražava znanstveni i tehnološki razvoj i trenutačno znanje o bolestima kojima se ne posvećuje dovoljno pozornosti.

Povećano tržišno natjecanje zbog ranijeg ulaska na tržište generičkih i biosličnih lijekova

Proširit će se područje primjene „izuzeća Bolar” (prema kojem se mogu provesti ispitivanja za naknadno regulatorno odobrenje generičkih i biosličnih lijekova tijekom zaštite referentnog lijeka patentom ili svjedodžbom o dodatnoj zaštiti) i osigurat će se njegova usklađena primjena u svim državama članicama. Osim toga, pojednostavnit će se postupci za odobrenje generičkih i biosličnih lijekova. Općenito više neće biti potrebni planovi upravljanja rizikom za generičke i bioslične lijekove s obzirom na to da takav plan već postoji za referentni lijek. Zamjenjivost biosličnih lijekova njihovim referentnim lijekovima ujedno je bolje prepoznata na temelju stečenog znanstvenog iskustva s takvim lijekovima. Usto, aktom je predviđen poticaj za prenamjenu lijekova s dodanom vrijednošću koji nisu zaštićeni patentom. Time se podupiru inovacije i dolazi do nove terapijske indikacije koja nudi znatnu kliničku korist u usporedbi s postojećim terapijama. Te će mjere zajedno olakšati raniji ulazak na tržište generičkih i biosličnih lijekova, čime će se povećati tržišno natjecanje i pridonijeti ciljevima promicanja cjenovne pristupačnosti i pristupa pacijenata lijekovima.

Povećana transparentnost o doprinosu javnog financiranja troškovima istraživanja i razvoja

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet morat će objaviti izvješće u kojem će navesti svu izravnu financijsku potporu koju su primili od bilo kojeg javnog tijela ili javno financiranog tijela za potrebe istraživanja i razvoja lijeka, neovisno o tome jesu li to istraživanje i razvoj bili uspješni. Javnost će moći lako pristupiti takvim informacijama na posebnoj internetskoj stranici nositelja odobrenja za stavljanje u promet i u bazi podataka svih lijekova za humanu primjenu koji su odobreni u EU-u. Očekuje se da će veća transparentnost u vezi s javnim financiranjem razvoja lijekova pomoći održati ili poboljšati pristup cjenovno pristupačnim lijekovima.

Smanjenje učinka lijekova na okoliš

Jačanjem zahtjeva za procjenu rizika za okoliš pri odobravanju lijekova za stavljanje u promet potaknut će se farmaceutska poduzeća da ocjenjuju i ograniče potencijalne štetne učinke na okoliš i javno zdravlje. Područje primjene procjene rizika za okoliš

proširuje se kako bi se obuhvatili novi ciljevi zaštite, kao što su rizici od antimikrobne rezistencije.

Smanjenje regulatornog opterećenja i osiguravanje fleksibilnog regulatornog okvira za potporu inovacijama i konkurentnosti

Smanjenje regulatornog opterećenja osigurat će se mjerama kojima se pojednostavnjuju regulatorni postupci i poboljšava digitalizacija. One uključuju odredbe o elektroničkom podnošenju zahtjeva i elektroničkim informacijama o lijeku za odobrene lijekove, pri čemu se na potonju mogućnost države članice mogu odlučiti na temelju svoje spremnosti da njima zamijene papirnate upute. Mjere za smanjenje regulatornog opterećenja uključuju ukidanje obnove i klauzule o vremenskom ograničenju valjanosti. Posebnu korist od smanjenja administrativnog opterećenja zahvaljujući mjerama za pojednostavnjenje i digitalizaciju imat će MSP-ovi i neprofitni subjekti uključeni u razvoj lijekova. Raznim mjerama za smanjenje regulatornog opterećenja ojačat će se konkurentnost farmaceutskega sektora.

Prilagođeni okviri sa specifičnim regulatornim zahtjevima, koji su usklađeni sa značajkama ili metodama svojstvenima određenim, osobito novim lijekovima, omogućit će prilagodljivo regulatorno okruženje otporno na buduće promjene, a pritom će se zadržati postojeći visoki standardi kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti. Takvi prilagođeni okviri mogu se osloniti na rezultate regulatornih sigurnih testnih okruženja koja su utvrđena u predloženoj uredbi.

U predloženoj direktivi predviđena su pravila za proizvode u kojima se kombiniraju lijek i medicinski proizvod te se utvrđuje međudjelovanje s pravnim okvirom za medicinske proizvode. Tim se odredbama poboljšava pravna sigurnost kako bi se uzele u obzir sve veće inovacije u tom području. Osim toga, međudjelovanje sa zakonodavstvom o tvarima ljudskog podrijetla (kako su definirane u Uredbi o tvarima ljudskog podrijetla) dodatno je pojašnjeno novom definicijom „lijeka dobivenog iz tvari ljudskog podrijetla” i mogućnošću da EMA da znanstvenu preporuku o regulatornom statusu lijeka, u okviru mehanizma klasifikacije predloženog u uredbi te uz savjetovanje s relevantnim regulatornim tijelom za tvari ljudskog podrijetla. Predloženom direktivom uvode se i mjere za poboljšanje primjene bolničkih izuzeća za lijekove za naprednu terapiju.

Posebним odredbama za nove platformske tehnologije³⁷ olakšat će se razvoj i odobravanje takvih vrsta inovacija radi dobrobiti pacijenata.

Specifične mjere povezane s kakvoćom i proizvodnjom

Pojava novih terapijskih pristupa sa značajkama kao što su vrlo kratki rokovi valjanosti i koji mogu biti vrlo personalizirani omogućuje decentraliziranu proizvodnju i uporabu lijekova prilagođenih pacijentu. Te paradigme decentralizirane ili personalizirane proizvodnje iziskuju pomak od postojećih regulatornih okvira koji su osmišljeni da ispune regulatorna očekivanja za centraliziranu proizvodnju velikih razmjera. Novi pravni okvir uključuje fleksibilan pristup utemeljen na rizicima koji će omogućiti proizvodnju ili ispitivanje širokog raspona lijekova u neposrednoj blizini pacijenta.

³⁷

Kad se određeni proces/metoda primjenjuje za proizvodnju specifičnih pojedinačnih načina liječenja, tj. vrše se prilagodbe lijeka na temelju karakteristika pacijenta ili patogena koji uzrokuje bolest.

Prijedlog

DIREKTIVE EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA**o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu i o stavljanju izvan snage Direktive 2001/83/EZ i Direktive 2009/35/EZ**

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKI PARLAMENT I VIJEĆE EUROPSKE UNIJE,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije, a posebno njegov članak 114. stavak 1. i članak 168. stavak 4. točku (c),

uzimajući u obzir prijedlog Europske komisije,

nakon prosljeđivanja nacрта zakonodavnog akta nacionalnim parlamentima,

uzimajući u obzir mišljenje Europskoga gospodarskog i socijalnog odbora,

uzimajući u obzir mišljenje Odbora regija,

u skladu s redovnim zakonodavnim postupkom,

budući da:

- (1) Opće zakonodavstvo Unije o lijekovima uspostavljeno je 1965. s dvostrukim ciljem zaštite javnog zdravlja i usklađivanja unutarnjeg tržišta lijekova. Otada se to zakonodavstvo znatno razvilo, ali su ti glavni ciljevi usmjeravali sve revizije. Njime se uređuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet svih lijekova za humanu primjenu utvrđivanjem uvjeta i postupaka za ulazak i ostanak na tržištu. Temeljno je načelo da se odobrenje za stavljanje u promet izdaje samo za lijekove s pozitivnim omjerom koristi i rizika nakon procjene njihove kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti.
- (2) Posljednja sveobuhvatna revizija provedena je od 2001. do 2004., a nakon toga donesene su ciljne revizije u vezi s praćenjem nakon izdavanja odobrenja (farmakovigilancija) i krivotvorenim lijekovima. U gotovo dvadeset godina od posljednje sveobuhvatne revizije farmaceutski se sektor promijenio i postao globaliziraniji, u smislu razvoja i u smislu proizvodnje. Osim toga, brzo su se razvijale znanost i tehnologija. Međutim, i dalje postoje nezadovoljene medicinske potrebe, odnosno bolesti za koje liječenje ne postoji ili je neoptimalno. Nadalje, neki pacijenti možda nemaju koristi od inovacija jer lijekovi nisu cjenovno pristupačni ili nisu stavljeni na tržište u predmetnoj državi članici. Postoji i veća svijest o utjecaju lijekova na okoliš. Nedavno je taj okvir testiran na stres zbog pandemije bolesti COVID-19.
- (3) Revizija se provodi u okviru farmaceutske strategije za Europu i usmjerena je na promicanje inovacija, posebno u području nezadovoljenih medicinskih potreba, ali i na smanjenje regulatornog opterećenja i utjecaja lijekova na okoliš, na osiguravanje pristupa pacijenata inovativnim i dokazanim lijekovima, s posebnim fokusom na poboljšanje sigurnosti opskrbe i uklanjanju rizika od nestašica, uzimajući u obzir izazove s kojima se suočavaju manja tržišta Unije, te stvaranje uravnoteženog i

konkurentnog sustava koji omogućuje da lijekovi ostanu cjenovno pristupačni za zdravstvene sustave i istodobno budu nagrađene inovacije.

- (4) Ova je revizija usmjerena na odredbe relevantne za postizanje njezinih specifičnih ciljeva te stoga obuhvaća sve osim odredaba koje se odnose na krivotvorene lijekove, homeopatske lijekove i tradicionalne biljne lijekove. Unatoč tome, radi jasnoće, Direktivu 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća¹ potrebno je zamijeniti novom direktivom. Stoga se odredbe o krivotvorenim lijekovima, homeopatskim lijekovima i tradicionalnim biljnim lijekovima zadržavaju u ovoj Direktivi bez promjene njihova sadržaja u odnosu na prethodna usklađivanja. Međutim, s obzirom na promjene u upravljanju Agencijom, Odbor za biljne lijekove zamjenjuje radna skupina.
- (5) Osnovni cilj svih pravila kojima se uređuju odobravanje, proizvodnja, nadzor, distribucija i uporaba lijekova mora biti zaštita zdravlja ljudi. Takvim bi se pravilima trebalo osigurati i slobodno kretanje lijekova te uklanjanje prepreka trgovini lijekovima za sve pacijente u Uniji.
- (6) Regulatornim okvirom za uporabu lijekova trebale bi se uzeti u obzir i potrebe poduzeća u farmaceutskom sektoru i trgovini lijekovima unutar Unije, bez ugrožavanja kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova.
- (7) EU i sve njegove države članice kao stranke Konvencije Ujedinjenih naroda o pravima osoba s invaliditetom obvezani su njezinim odredbama u okviru svojih nadležnosti. To uključuje pravo na pristup informacijama kako je utvrđeno u članku 21. i pravo na uživanje najviših ostvarivih zdravstvenih standarda bez diskriminacije na temelju invaliditeta kako je utvrđeno u članku 25.
- (8) Ovom se revizijom održava postignuta razina usklađenosti. Ako je to potrebno i primjereno, njome se dodatno smanjuju preostale razlike utvrđivanjem pravila o nadzoru i kontroli lijekova te prava i obveza nadležnih tijela država članica kako bi se osigurala usklađenost s pravnim zahtjevima. S obzirom na iskustvo stečeno u primjeni zakonodavstva Unije o lijekovima i evaluaciji njegova funkcioniranja, regulatorni okvir treba prilagoditi znanstvenom i tehnološkom napretku, trenutačnim uvjetima na tržištu i gospodarskoj stvarnosti u Uniji. Znanstveni i tehnološki razvoj potiču inovacije i razvoj lijekova, među ostalim u terapijskim područjima u kojima još uvijek postoje nezadovoljene medicinske potrebe. Kako bi se iskoristio taj razvoj, farmaceutski okvir Unije trebao bi se prilagoditi znanstvenom napretku, primjerice u području genomike, najsuvremenijim lijekovima kao što su personalizirani lijekovi i tehnološkim transformacijama kao što su analitika podataka, digitalni alati i upotreba umjetne inteligencije. Te prilagodbe pridonose i konkurentnosti farmaceutske industrije Unije.
- (9) Na lijekove za rijetke bolesti i lijekove za djecu trebali bi se primjenjivati isti uvjeti koji se primjenjuju na druge lijekove u pogledu njihove kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti, primjerice kad je riječ o postupcima odobravanja stavljanja u promet i zahtjevima u pogledu kakvoće i farmakovigilancije. Međutim, na njih se primjenjuju i posebni zahtjevi s obzirom na njihove jedinstvene karakteristike. Te bi zahtjeve, koji su trenutačno definirani u drugim propisima, trebalo uključiti u opći pravni okvir za lijekove kako bi se osigurala jasnoća i usklađenost svih mjera koje se primjenjuju na te

¹ Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (SL L 311, 28.11.2001., str. 67.).

lijekove. Nadalje, budući da neke lijekove odobrene za uporabu kod djece odobravaju države članice, u ovu bi Direktivu trebalo uključiti posebne odredbe u tom pogledu.

- (10) Trebalo bi zadržati sustav direktive i uredbe za opće zakonodavstvo o lijekovima kako bi se izbjegla fragmentacija nacionalnog zakonodavstva o lijekovima za humanu primjenu s obzirom na to da se zakonodavstvo temelji na sustavu odobrenja za stavljanje u promet nacionalnih država članica i odobrenja Unije. Nacionalna odobrenja za stavljanje u promet izdaju se i njima se upravlja na temelju nacionalnog prava kojim se provodi farmaceutsko pravo Unije. Evaluacija općeg zakonodavstva o lijekovima nije pokazala da je odabir pravnog instrumenta prouzročio posebne probleme ili neusklađenost. Osim toga, mišljenje platforme REFIT² iz 2019. pokazalo je da države članice ne podupiru pretvaranje Direktive 2001/83/EZ u uredbu.
- (11) Direktiva bi trebala djelovati u sinergiji s uredbom kako bi se omogućile inovacije i promicala konkurentnost industrije lijekova u Uniji, posebno MSP-ova. U tom pogledu predlaže se uravnotežen sustav poticaja kojim se nagrađuju inovacije, posebno u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba i inovacija koje dopiru do pacijenata, te poboljšava pristup lijekovima u cijeloj Uniji. Kako bi regulatorni sustav bio učinkovitiji i poticajniji za inovacije, Direktivom se isto tako nastoji smanjiti administrativno opterećenje i pojednostavniti postupke za poduzeća.
- (12) Definicije i područje primjene Direktive 2001/83/EZ trebalo bi pojasniti radi postizanja visokih standarda kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova te kako bi se uklonili potencijalni regulatorni nedostaci, bez promjene općenitog područja primjene, zbog znanstvenog i tehnološkog razvoja primjeri kojih su lijekovi koji se proizvode u malim količinama, proizvodnja „uz bolnički krevet” ili personalizirani lijekovi koji ne uključuju industrijski proizvodni proces.
- (13) Kako bi se izbjeglo udvostručivanje zahtjeva za lijekove u ovoj Direktivi i u Uredbi, opći standardi kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova utvrđeni u ovoj Direktivi primjenjuju se na lijekove obuhvaćene nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet i na lijekove obuhvaćene odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku. Stoga zahtjevi za podnošenje zahtjeva za lijek vrijede za obje skupine lijekova te se pravila o informacijama o lijeku, načinu izdavanja lijeka, regulatornoj zaštiti i pravila o proizvodnji, opskrbi, oglašavanju, nadzoru i drugi nacionalni zahtjevi primjenjuju na lijekove obuhvaćene odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku.
- (14) Za svaki se proizvod mora zasebno utvrditi je li obuhvaćen definicijom lijeka uzimajući u obzir čimbenike utvrđene u ovoj Direktivi, kao što su vrsta i veličina pakiranja proizvoda ili farmakološka, imunološka ili metabolička svojstva.
- (15) Kako bi se uzela u obzir pojava novih terapija i sve veći broj takozvanih graničnih proizvoda između područja lijekova i drugih područja, trebalo bi izmijeniti određene definicije i odstupanja radi izbjegavanja svake dvojbe u pogledu primjenjivog zakonodavstva. U istom cilju pojašnjavanja situacija u kojima je proizvod u potpunosti obuhvaćen definicijom lijeka a odgovara i definiciji drugih reguliranih proizvoda, primjenjuju se pravila za lijekove iz ove Direktive. Nadalje, kako bi se osigurala jasnoća primjenjivih pravila, primjereno je i poboljšati dosljednost terminologije

² Napori EU-a za pojednostavnjenje zakonodavstva – godišnji pregled opterećenosti za 2019., https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

zakonodavstva o lijekovima i jasno navesti koji su proizvodi isključeni iz područja primjene ove Direktive.

- (16) Novom definicijom tvari ljudskog podrijetla (SOHO) iz [Uredbe o tvarima ljudskog podrijetla] obuhvaćene su sve tvari koje se na bilo koji način prikupljaju iz ljudskog tijela, neovisno o tome sadržavaju li stanice te odgovaraju li definiciji „krvi”, „tkiva” ili „stanice”, na primjer majčino mlijeko, crijevna mikrobiota i bilo koja druga tvar ljudskog podrijetla koja bi se u budućnosti mogla primijeniti kod ljudi. Takve tvari ljudskog podrijetla osim tkiva i stanica mogu postati lijekovi dobiveni iz tvari ljudskog podrijetla, osim lijekova za naprednu terapiju, ako se tvar ljudskog podrijetla podvrgava industrijskom procesu koji uključuje sistematizaciju, ponovljivost i postupke koji se provode rutinski ili serijski, čime se dobiva proizvod standardizirane konzistencije. Ako se postupak odnosi na ekstrakciju aktivnog sastojka iz tvari ljudskog podrijetla osim tkiva i stanica ili na transformaciju tvari ljudskog podrijetla osim tkiva i stanica promjenom njegovih inherentnih svojstava, i to bi se trebalo smatrati lijekom dobivenim iz tvari ljudskog podrijetla. Ako se postupak odnosi na koncentraciju, odvajanje ili izolaciju elemenata u pripremi krvnih sastojaka, to se ne bi trebalo smatrati promjenom njihovih inherentnih svojstava.
- (17) Radi izbjegavanja dvojbe, sigurnost i kvaliteta ljudskih organa namijenjenih transplantaciji uređuju se samo Direktivom 2010/53/EU Europskog parlamenta i Vijeća³, a sigurnost i kvaliteta tvari ljudskog podrijetla namijenjenih medicinski pomognutoj oplodnji uređuju se samo [Uredbom o tvarima ljudskog podrijetla ili, ako nije na snazi, Direktivom 2004/23/EZ].
- (18) Lijekove za naprednu terapiju koji se pripremaju nerutinski u skladu s posebnim standardima kvalitete i upotrebljavaju u istoj državi članici u bolnici pod isključivom stručnom odgovornošću liječnika kako bi odgovarali pojedinačnom liječničkom receptu za lijek posebno pripremljen za određenog pacijenta trebalo bi isključiti iz područja primjene ove Direktive i pritom osigurati da relevantna pravila Unije koja se odnose na kvalitetu i sigurnost nisu ugrožena („bolničko izuzeće”). Iskustvo je pokazalo da među državama članicama postoje velike razlike u primjeni bolničkog izuzeća. Kako bi se poboljšala primjena tog izuzeća, ovom se Direktivom uvode mjere za prikupljanje, dostavljanje i godišnje preispitivanje podataka od strane nadležnih tijela te za njihovu objavu u registru od strane Agencije. Nadalje, Agencija bi na temelju doprinosa država članica trebala dostaviti izvješće o provedbi bolničkog izuzeća kako bi se ispitalo treba li uspostaviti prilagođeni okvir za određene manje složene lijekove za naprednu terapiju koji su razvijeni i upotrebljavaju se u okviru bolničkog izuzeća. Ako se odobrenje za proizvodnju i uporabu lijeka za naprednu terapiju u okviru bolničkog izuzeća ukine zbog zabrinutosti u pogledu sigurnosti, relevantna nadležna tijela o tome obavješćuju nadležna tijela drugih država članica.
- (19) Ovom Direktivom ne bi se trebale dovoditi u pitanje odredbe Direktive Vijeća 2013/59/Euratom⁴, među ostalim u pogledu opravdanosti i optimizacije zaštite pacijenata i drugih pojedinaca koji su podvrgnuti medicinskom izlaganju ionizirajućem zračenju. U slučaju radiofarmaceutika koji se upotrebljavaju za

³ Direktiva 2010/45/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 7. srpnja 2010. o standardima kvalitete i sigurnosti ljudskih organa namijenjenih transplantaciji (SL L 207, 6.8.2010., str. 14.).

⁴ Direktiva Vijeća 2013/59/Euratom od 5. prosinca 2013. o osnovnim sigurnosnim standardima za zaštitu od opasnosti koje potječu od izloženosti ionizirajućem zračenju, i o stavljanju izvan snage direktiva 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom i 2003/122/Euratom (SL L 13, 17.1.2014., str. 1.).

liječenje, pravila za odobrenja za stavljanje u promet, doziranje i primjenu posebno moraju biti u skladu sa zahtjevima iz te direktive da se izlaganja ciljanih volumena planiraju pojedinačno i da se njihovo izvršavanje na odgovarajući način provjerava uzimajući u obzir da doze usmjerene na volumene i tkiva koji nisu ciljani budu što je moguće niže i u skladu s namjeravanom terapijskom svrhom izlaganja.

- (20) U interesu javnog zdravlja, stavljanje lijeka u promet u Uniji trebalo bi dopustiti samo ako je za lijek izdano odobrenje za stavljanje u promet i ako su dokazane njegova kakvoća, sigurnost i djelotvornost. Međutim, trebalo bi propisati izuzeće od tog zahtjeva u situacijama u kojima postoji hitna potreba za primjenom lijeka kako bi se odgovorilo na posebne potrebe pacijenta ili potvrđeno širenje patogenih uzročnika bolesti, toksina, kemijskih agensa ili nuklearnog zračenja koji mogu uzrokovati štetu. Posebno, radi odgovora na posebne potrebe, državama članicama trebalo bi dopustiti da iz primjene odredaba ove Direktive isključe lijekove izdane na nepoticanu narudžbu u dobroj vjeri, koji su pripremljeni prema specifikacijama ovlaštenog zdravstvenog djelatnika i namijenjeni su za uporabu kod određenog pacijenta pod njegovom izravnom osobnom odgovornošću. Državama članicama trebalo bi dopustiti i da privremeno odobre distribuciju neodobrenog lijeka zbog mogućeg ili potvrđenog širenja patogenih uzročnika bolesti, toksina, kemijskih agensa ili nuklearnog zračenja koji mogu uzrokovati štetu.
- (21) Odluke o odobrenju za stavljanje u promet trebale bi se donositi na temelju objektivnih znanstvenih kriterija kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti dotičnih lijekova, pritom isključujući gospodarska ili druga razmatranja. Međutim, države članice trebale bi imati mogućnost da u iznimnim slučajevima zabrane uporabu lijekova na svojem državnom području.
- (22) Podaci i dokumentacija koje treba priložiti zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet dokazuju da je terapijska djelotvornost znatno veća od potencijalnih rizika. Omjer koristi i rizika svih lijekova procjenjuje se u trenutku njihova stavljanja u promet ili u bilo kojem drugom trenutku koji nadležno tijelo smatra prikladnim.
- (23) Budući da se pokazalo da su tržišne sile same po sebi nedovoljne za poticanje odgovarajućeg istraživanja, razvijanja i odobravanja lijekova za pedijatrijsku populaciju, uspostavljen je sustav koji uključuje obveze, ali i nagrade i poticaje.
- (24) Stoga je potrebno uvesti zahtjev za nove lijekove ili za razvoj pedijatrijskih indikacija već odobrenih lijekova pokrivenih patentom ili svjedodžbom o dodatnoj zaštiti da se pri podnošenju zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili zahtjeva za novu terapijsku indikaciju, novi farmaceutski oblik ili novi put primjene dostave rezultati studija u pedijatrijskoj populaciji u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja ili dokaz o dobivanju izuzeća ili odgode. Međutim, kako bi se izbjeglo izlaganje djece nepotrebim kliničkim ispitivanjima ili zbog prirode lijekova, taj se zahtjev ne bi trebao primjenjivati na generičke ili slične biološke lijekove i lijekove odobrene postupkom za provjerenu medicinsku uporabu, kao ni na homeopatske lijekove i tradicionalne biljne lijekove odobrene pojednostavnjenim postupcima registracije iz ove Direktive.
- (25) Kako bi se osiguralo da su podaci na temelju kojih se izdaje odobrenje za stavljanje u promet u vezi s uporabom lijeka kod djece koja se odobrava na temelju ove Uredbe ispravno razvijeni, nadležna tijela trebala bi u fazi potvrđivanja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet provjeriti usklađenost s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja te eventualna izuzeća i odgode.

- (26) Kako bi se nagradila usklađenost sa svim mjerama uvrštenima u prihvaćeni plan pedijatrijskog istraživanja, za lijekove koji su zaštićeni svjedodžbom o dodatnoj zaštiti, ako su relevantne informacije o rezultatima provedenih studija uključene u informacije o lijeku, trebalo bi odobriti nagradu u obliku šestomjesečnog produljenja svjedodžbe o dodatnoj zaštiti uvedene [Uredbom (EZ) br. 469/2009 Europskog parlamenta i Vijeća⁵ – Ured za publikacije, zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja].
- (27) Određene podatke i dokumentaciju koje je obično potrebno dostaviti uz zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne bi trebalo zahtijevati ako je lijek generički lijek ili slični biološki lijek (bioslični lijek) koji je odobren ili je bio odobren u Uniji. Generički i bioslični lijekovi važni su za osiguravanje pristupa lijekovima za širu populaciju pacijenata i za stvaranje konkurentnog unutarnjeg tržišta. U zajedničkoj izjavi tijela država članica potvrdila su da je iskustvo s odobrenim biosličnim lijekovima tijekom posljednjih 15 godina pokazalo da su u smislu djelotvornosti, sigurnosti i imunogenosti usporedivi s referentnim lijekovima i da su stoga međusobno zamjenjivi te da se mogu upotrebljavati umjesto referentnog lijeka (ili obrnuto) ili zamijeniti drugim biosličnim lijekom istog referentnog lijeka.
- (28) Iskustva pokazuju da je preporučljivo precizno propisati slučajeve u kojima nije potrebno priložiti rezultate toksikoloških i farmakoloških ispitivanja ili kliničkih studija radi dobivanja odobrenja za lijek koji je u osnovi sličan već odobrenom lijeku, ne dovodeći pritom u nepovoljan položaj inovativna poduzeća. Za te posebne kategorije lijekova skraćeni postupak podnositeljima zahtjeva omogućuje da se oslone na podatke koje su dostavili prethodni podnositelji zahtjeva i stoga dostave samo određenu dokumentaciju.
- (29) Za generičke lijekove mora se dokazati samo istovjetnost generičkog lijeka s referentnim lijekom. Za biološke lijekove nadležnim se tijelima dostavljaju samo rezultati ispitivanja i studija usporedivosti. Za hibridne lijekove, tj. u slučajevima u kojima lijek nije obuhvaćen definicijom generičkog lijeka ili ima promijenjenu jačinu, farmaceutski oblik, put primjene ili terapijske indikacije u usporedbi s referentnim lijekom, dostavljaju se rezultati odgovarajućih nekliničkih ispitivanja ili kliničkih studija u mjeri u kojoj je to potrebno kako bi se uspostavila znanstvena veza s podacima na kojima se temelji odobrenje za stavljanje u promet referentnog lijeka. Isto vrijedi i za biohibride, tj. u slučajevima u kojima bioslični lijek ima promijenjenu jačinu, farmaceutski oblik, put primjene ili terapijske indikacije u usporedbi s referentnim biološkim lijekom. U potonje dvije situacije znanstvenom se vezom utvrđuje da se djelatna tvar hibrida ne razlikuje znatno po svojstvima kad je riječ o sigurnosti ili djelotvornosti. Ako se ona znatno razlikuje u pogledu tih svojstava, podnositelj zahtjeva mora podnijeti potpuni zahtjev.
- (30) Pri regulatornom odlučivanju o razvoju, odobravanju i nadzoru lijekova može pomoći pristup zdravstvenim podacima i analiza takvih podataka, uključujući, prema potrebi, podatke iz prakse, odnosno zdravstvene podatke dobivene izvan kliničkih studija. Nadležna tijela trebala bi moći upotrebljavati takve podatke, među ostalim putem interoperabilne infrastrukture europskog prostora za zdravstvene podatke.

⁵ Uredba (EZ) br. 469/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o svjedodžbi o dodatnoj zaštiti za lijekove (SL L 152, 16.6.2009., str. 10.).

- (31) Direktivom 2010/63/EU Europskog parlamenta i Vijeća⁶ utvrđuju se odredbe o zaštiti životinja koje se koriste u znanstvene svrhe na temelju načela zamjene, smanjenja i poboljšanja. U svim studijama u kojima se koriste životinje, koja pružaju bitne informacije o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijeka, trebalo bi uzeti u obzir načela zamjene, smanjenja i poboljšanja ako se odnose na skrb o živim životinjama i njihovu upotrebu za znanstvene svrhe, te bi ih trebalo optimizirati kako bi davala optimalne rezultate uz korištenje minimalnog broja životinja. Postupci takvih ispitivanja trebali bi biti osmišljeni tako da se izbjegne nanošenje boli, patnje, stresa ili trajnog oštećenja životinjama te bi se trebali provoditi u skladu s dostupnim smjernicama EMA-e i ICH-a. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebali bi uzeti u obzir načela utvrđena u Direktivi 2010/63/EU, uključujući, ako je moguće, primjenu metodologija novog pristupa umjesto ispitivanja na životinjama. Te metode, među ostalim, mogu uključivati: *in vitro* modele, kao što su mikrofiziološki sustavi, uključujući modele organa na čipu, (2D i 3D) modele staničnih kultura, organoide i modele temeljene na ljudskim matičnim stanicama; *in silico* alate ili analogijske modele.
- (32) Trebalo bi uspostaviti postupke za olakšavanje zajedničkih ispitivanja na životinjama, kad god je to moguće, kako bi se spriječilo nepotrebno udvostručivanje ispitivanja na živim životinjama obuhvaćenih Direktivom 2010/63/EU. Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali bi uložiti sve napore da iskoriste postojeće rezultate studija na životinjama te da rezultate iz studija provedenih na životinjama stave na raspolaganje javnosti. U slučaju zahtjeva za odobrenje prema skraćenom postupku podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi upućivati na relevantne studije provedene za referentni lijek.
- (33) Kad je riječ o kliničkim ispitivanjima, posebno onima koja se provode izvan Unije, na lijekovima koji se namjeravaju odobriti za stavljanje u promet u Uniji, u trenutku ocjenjivanja zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet trebalo bi provjeriti jesu li ta ispitivanja provedena u skladu s načelima dobre kliničke prakse i etičkim zahtjevima koji su jednakovrijedni odredbama Uredbe (EU) 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća⁷.
- (34) U određenim situacijama postoji mogućnost da se odobrenja za stavljanje u promet izdaju, podložno posebnim obvezama ili uvjetima, kao uvjetna odobrenja ili odobrenja u iznimnim okolnostima. Zakonodavstvom bi trebalo u sličnim situacijama, uvjetovano ili u iznimnim okolnostima, dopustiti odobravanje novih terapijskih indikacija za lijekove sa standardnim odobrenjem za stavljanje u promet. Lijekovi koji su odobreni uvjetovano ili u iznimnim okolnostima u načelu bi trebali udovoljavati zahtjevima za standardno odobrenje za stavljanje u promet, uz iznimku određenih odstupanja ili uvjeta navedenih u uvjetovanom ili iznimnom odobrenju za stavljanje u promet, te podliježu posebnoj provjeri ispunjavanja uvedenih posebnih uvjeta ili obveza. U takvim slučajevima razlozi za odbijanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi se primjenjivati *mutatis mutandis*.

⁶ Direktiva 2010/63/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 22. rujna 2010. o zaštiti životinja koje se koriste u znanstvene svrhe (SL L 276, 20.10.2010., str. 33.).

⁷ Uredba (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ (SL L 158, 27.5.2014., str. 1.).

- (35) Uz iznimku lijekova za koje se primjenjuje centralizirani postupak izdavanja odobrenja uspostavljen [revidiranom Uredbom (EU) br. 726/2004], odobrenje za stavljanje u promet lijeka trebalo bi izdati nadležno tijelo u jednoj državi članici. Kako bi se izbjegla nepotrebna administrativna i financijska opterećenja za podnositelje zahtjeva i nadležna tijela, potpuno i temeljito ocjenjivanje zahtjeva za odobrenje lijeka trebalo bi provoditi samo jedanput. Primjereno je stoga utvrditi posebne postupke za uzajamno priznavanje nacionalnih odobrenja. Nadalje, trebalo bi biti moguće istodobno podnijeti isti zahtjev u više država članica za potrebe zajedničke ocjene pod vodstvom jedne od dotičnih država članica.
- (36) Osim toga, trebalo bi utvrditi pravila u okviru tih postupaka kako bi se unutar koordinacijske skupine za uzajamno priznavanje i decentralizirane postupke za lijekove („koordinacijska skupina”) bez nepotrebne odgode riješila sva neslaganja između nadležnih tijela. U slučaju neslaganja među državama članicama u vezi s kakvoćom, sigurnošću ili djelotvornošću lijeka, trebalo bi provesti znanstvenu ocjenu predmeta u skladu sa standardom Unije na temelju koje se donosi jedinstvena odluka o spornom pitanju koja je obvezujuća za dotične države članice. Takvu je odluku potrebno donijeti u ubrzanom postupku osiguravajući blisku suradnju Komisije i država članica.
- (37) U određenim slučajevima većih neslaganja koja se ne mogu riješiti predmet bi trebalo rješavati na višoj razini i za njega dobiti znanstveno mišljenje Agencije, koje se zatim provodi odlukom Komisije.
- (38) U svrhu bolje zaštite zdravlja ljudi i izbjegavanja nepotrebnog ponavljanja ocjene zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, države članice trebale bi sustavno izrađivati izvješća o ocjeni za svaki lijek koji odobravaju te na zahtjev ta izvješća razmjenjivati. Nadalje, država članica trebala bi imati mogućnost suspendirati razmatranje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet koji se trenutačno aktivno razmatra u drugoj državi članici, radi priznavanja odluke koju donese ta druga država članica.
- (39) Radi omogućavanja što šireg pristupa lijekovima, država članica koja ima interes da dobije pristup određenom lijeku koji je predmet odobravanja putem decentraliziranog postupka i postupka uzajamnog priznavanja trebala bi imati mogućnost uključiti se u taj postupak.
- (40) Kako bi se povećala dostupnost lijekova, posebno na manjim tržištima, u slučajevima kada podnositelj zahtjeva ne podnese zahtjev za izdavanje odobrenja za lijek u okviru postupka uzajamnog priznavanja u određenoj državi članici, ta bi država članica trebala moći, iz opravdanih razloga zaštite javnog zdravlja, odobriti stavljanje lijeka u promet.
- (41) U slučaju generičkih lijekova za koje je referentni lijek dobio odobrenje za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku, podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi moći odabrati jedan od tih dvaju postupaka, pod određenim uvjetima. Slično tome, postupak uzajamnog priznavanja ili decentralizirani postupak trebali bi ostati dostupni kao mogućnost za određene lijekove, čak i ako predstavljaju terapijsku inovaciju ili su korisni za društvo ili pacijente. Budući da generički lijekovi čine velik dio tržišta lijekova, trebalo bi olakšati njihov pristup tržištu Unije s obzirom na stečeno iskustvo te bi stoga trebalo dodatno pojednostavniti postupke za uključivanje drugih dotičnih država članica u takav postupak.

- (42) Pojednostavnjenje postupaka ne bi smjelo utjecati na standarde ili kvalitetu znanstvene ocjene lijekova kako bi se zajamčila kakvoća, sigurnost i djelotvornost lijekova te bi stoga trebalo zadržati razdoblje znanstvene ocjene. Međutim, predviđeno je skraćivanje ukupnog razdoblja za postupak izdavanja odobrenja za stavljanje u promet s 210 dana na 180 dana.
- (43) Države članice trebale bi nadležnim tijelima osigurati odgovarajuća financijska sredstva za obavljanje njihovih zadaća na temelju ove Direktive i [revidirane Uredbe (EU) 726/2004]. Osim toga, države članice trebale bi osigurati da nadležna tijela izdvoje odgovarajuća sredstva za potrebe njihova doprinosa radu Agencije, uzimajući u obzir naknadu koju primaju od Agencije na temelju troškova.
- (44) Kad je riječ o pristupu lijekovima, ranijim izmjenama zakonodavstva Unije o lijekovima to pitanje nastojalo se riješiti uvođenjem ubrzanog postupka ocjene zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili omogućavanjem uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet za lijekove koji odgovaraju na nezadovoljenu medicinsku potrebu. Tim se mjerama ubrzalo odobravanje inovativnih i obećavajućih terapija, međutim, ti lijekovi ne dopiru uvijek do pacijenata i još uvijek nisu svim pacijentima u Uniji jednako dostupni. Pristup pacijenata lijekovima ovisi o mnogim čimbenicima. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet nisu obvezni staviti lijek u promet u svim državama članicama i mogu odlučiti da u jednoj ili više država članica svoje lijekove ne stave u promet ili ih povuku. Na stavljanje na tržište i pristup pacijenata lijekovima utječu i nacionalne politike određivanja cijena i naknade troškova, broj stanovnika, organizacija zdravstvenih sustava i nacionalni administrativni postupci.
- (45) Rješavanje problema nejednakog pristupa pacijenata lijekovima i cjenovne pristupačnosti lijekova postalo je glavni prioritet farmaceutske strategije za Europu, kako je istaknuto i u zaključcima Vijeća⁸ i rezoluciji Europskog parlamenta⁹. Države članice traže da se revidiraju mehanizmi i uvedu poticaji za razvoj lijekova u skladu s razinom nezadovoljene medicinske potrebe te da se istodobno zajamči održivost zdravstvenog sustava, pristup pacijenata lijekovima i dostupnost cjenovno pristupačnih lijekova u svim državama članicama.
- (46) Pristup lijekovima obuhvaća i njihovu cjenovnu pristupačnost. U tom pogledu zakonodavstvom Unije o lijekovima poštuje se nadležnost država članica u području određivanja cijena i naknade troškova. Njime se na komplementaran način nastoji pozitivno utjecati na cjenovnu pristupačnost i održivost zdravstvenih sustava s pomoću mjera kojima se podupire tržišno natjecanje s generičkim i biosličnim lijekovima. Zbog tržišnog natjecanja s generičkim i biosličnim lijekovima trebao bi se povećati i pristup pacijenata lijekovima.
- (47) Kako bi se osigurao dijalog među svim sudionicima u životnom ciklusu lijekova, u Odboru za farmaceutiku raspravljat će se o pitanjima politika povezanim s primjenom pravila o produljenju regulatorne zaštite podataka za stavljanje na tržište. Komisija može prema potrebi pozvati tijela nadležna za procjenu zdravstvenih

⁸ Zaključci Vijeća o jačanju ravnoteže u farmaceutskim sustavima u EU-u i državama članicama, (SL C, C/269, 23.7.2016., str. 31.). Zaključci Vijeća o pristupu lijekovima i medicinskim proizvodima za snažniji i otporan EU (2021/C 269 I/02).

⁹ Rezolucija Europskog parlamenta od 2. ožujka 2017. o mogućnostima EU-a za poboljšanje pristupa lijekovima (2016/2057(INI)), Nestašica lijekova, 2020/2071(INI).

tehnologija iz Uredbe (EU) 2021/2282 ili nacionalna tijela nadležna za određivanje cijena i naknadu troškova da sudjeluju u raspravama Odbora za farmaceutiku.

- (48) Premda su odluke o određivanju cijena i naknadi troškova u nadležnosti država članica, u farmaceutskoj strategiji za Europu najavljene su mjere za potporu suradnji država članica kako bi se poboljšala cjenovna pristupačnost. Komisija je skupinu nacionalnih nadležnih tijela za određivanje cijena i naknadu troškova i nositelja troškova usluga javne zdravstvene skrbi (NCAPR) iz *ad hoc* foruma pretvorila u trajnu dobrovoljnu suradnju u cilju razmjene informacija i najbolje prakse u području politika određivanja cijena, plaćanja i javne nabave kako bi se poboljšala cjenovna pristupačnost i troškovna učinkovitost lijekova te održivost zdravstvenih sustava. Komisija predano radi na jačanju te suradnje i daljnjem podupiranju razmjene informacija među nacionalnim tijelima, među ostalim o javnoj nabavi lijekova, uz potpuno poštovanje nadležnosti država članica. Komisija može pozvati članove NCAPR-a i da sudjeluju u raspravama Odbora za farmaceutiku o temama koje mogu utjecati na politike određivanja cijena ili naknade troškova, kao što je poticaj za stavljanje na tržište.
- (49) Zajedničkom nabavom, bilo unutar jedne zemlje ili u više zemalja, može se poboljšati pristup lijekovima, njihova cjenovna pristupačnost i sigurnost opskrbe, posebno kad je riječ o manjim zemljama. Države članice zainteresirane za zajedničku nabavu lijekova mogu primijeniti Direktivu 2014/24/EU¹⁰, kojom se utvrđuju postupci nabave za javne naručitelje, Sporazum o zajedničkoj nabavi¹¹ i predloženu revidiranu Financijsku uredbu¹². Na zahtjev država članica Komisija može poduprijeti zainteresirane države članice olakšavanjem koordinacije radi omogućavanja pristupa lijekovima za pacijente u Uniji i razmjene informacija, posebno kad je riječ o lijekovima za rijetke i kronične bolesti.
- (50) Potrebno je utvrditi na kriterijima utemeljenu definiciju „nezadovoljene medicinske potrebe” kako bi se potaknuo razvoj lijekova u terapijskim područjima koja su trenutačno nedovoljno pokrivena. Kako bi se osiguralo da koncept nezadovoljenih medicinskih potreba odražava znanstveni i tehnološki razvoj te trenutačne spoznaje o nedovoljno pokrivenim bolestima, Komisija bi provedbenim aktima trebala detaljno utvrditi i ažurirati kriterije za zadovoljavajuću metodu dijagnoze, prevencije ili liječenja, „i dalje prisutno veliko poboljševanje ili smrtnost” i „relevantnu populaciju pacijenata” na temelju znanstvene ocjene Agencije. Agencija će u okviru postupka savjetovanja uspostavljenog na temelju [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] zatražiti informacije od velikog broja nadležnih tijela ili tijela aktivnih tijekom životnog ciklusa lijekova te će uzeti u obzir i znanstvene inicijative na razini EU-a ili među državama članicama povezane s analizom nezadovoljenih medicinskih potreba, teretom bolesti i određivanjem prioriteta za istraživanje i razvoj. Države članice mogu potom kriterije za „nezadovoljenu medicinsku potrebu” primjenjivati kako bi utvrdile posebna terapijska područja od interesa.
- (51) Uključivanje novih terapijskih indikacija za odobrene lijekove pacijentima omogućuje pristup novim terapijama te bi se stoga trebalo poticati.

¹⁰ Direktiva 2014/24/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 26. veljače 2014. o javnoj nabavi i o stavljanju izvan snage Direktive 2004/18/EZ (SL L 94, 28.3.2014., str. 65.).

¹¹ Uredba (EU) 2022/2371 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. studenoga 2022. o ozbiljnim prekograničnim prijetnjama zdravlju i o stavljanju izvan snage Odluke br. 1082/2013/EU.

¹² COM/2022/223 final.

- (52) Kad je riječ o početnom zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadržavaju novu djelatnu tvar, trebalo bi poticati dostavljanje kliničkih ispitivanja u kojima se kao usporedba koristi na dokazima utemeljeno postojeće liječenje, kako bi se doprinijelo stvaranju usporedivih kliničkih dokaza koji su relevantni i koji mogu služiti kao pomoć za naknadnu procjenu zdravstvenih tehnologija i odluke država članica o određivanju cijena i naknadi troškova.
- (53) Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebao bi osigurati odgovarajuću i neprekidnu opskrbu lijekom tijekom cijelog njegova životnog vijeka neovisno o tome je li lijek obuhvaćen poticajem za opskrbu.
- (54) Mikropoduzeća te mala i srednja poduzeća („MSP-ovi”), neprofitni subjekti ili subjekti s ograničenim iskustvom u sustavu Unije trebali bi imati na raspolaganju dodatno vrijeme za stavljanje lijeka u promet u državama članicama u kojima je odobrenje za stavljanje u promet valjano za potrebe ostvarivanja dodatne regulatorne zaštite podataka.
- (55) Pri primjeni odredaba o poticajima za stavljanje na tržište nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i države članice trebali bi učiniti sve što je u njihovoj moći kako bi ostvarili uzajamno dogovorenu opskrbu lijekovima u skladu s potrebama dotične države članice, bez nepotrebne odgode ili ometanja druge strane u ostvarivanju prava na temelju ove Direktive.
- (56) Države članice moći će odstupiti od uvjeta stavljanja na tržište na svojem državnom području za potrebe produljenja zaštite podataka za stavljanje na tržište. To se može učiniti izjavom o neulaganju prigovora na produljenje razdoblja regulatorne zaštite podataka. Očekuje se da će to posebno biti slučaj u situacijama u kojima je stavljanje na tržište u određenoj državi članici nemoguće iz praktičnih razloga ili jer postoje posebni razlozi zbog kojih država članica želi odgoditi stavljanje na tržište.
- (57) Izdavanje dokumentacije država članica u vezi s produljenjem zaštite podataka u svrhu opskrbe lijekovima u svim državama članicama u kojima je odobrenje za stavljanje u promet važeće, a posebno u vezi s izuzećem od uvjeta za takvo produljenje, ni u kojem trenutku ne utječe na ovlasti država članica u području opskrbe lijekovima, određivanja cijena lijekova ili njihova uključivanja u programe nacionalnog zdravstvenog osiguranja. Države članice ne odriču se mogućnosti da zatraže puštanje u promet dotičnog lijeka ili opskrbu dotičnim lijekom u bilo kojem trenutku prije, tijekom ili nakon produljenja razdoblja zaštite podataka.
- (58) Drugi način dokazivanja opskrbe odnosi se na uključivanje lijekova na pozitivnu listu lijekova obuhvaćenih nacionalnim sustavom zdravstvenog osiguranja u skladu s Direktivom 89/105/EEZ. Povezani pregovori između poduzeća i države članice trebali bi se voditi u dobroj vjeri.
- (59) Država članica koja smatra da uvjeti opskrbe nisu ispunjeni za njezino državno područje trebala bi dostaviti obrazloženu izjavu o neusklađenosti najkasnije u okviru postupka Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu u vezi s izmjenom povezanom s pružanjem odgovarajućeg poticaja.
- (60) Komisija i države članice kontinuirano će pratiti sve podatke i saznanja koji proizlaze iz primjene sustava poticaja kako bi se poboljšala, među ostalim putem provedbenih akata, primjena tih odredaba. Komisija će u tom pogledu sastaviti popis nacionalnih kontaktnih točaka.
- (61) Kad relevantno tijelo u Uniji izda prisilnu licenciju radi odgovora na izvanredno stanje u području javnog zdravlja, regulatorna zaštita podataka može, ako je još uvijek na

snazi, spriječiti učinkovitu primjenu prisilne licencije jer ometa odobravanje generičkih lijekova, a time i pristup lijekovima potrebnima za rješavanje krize. Stoga bi u slučaju izdavanja prisilne licencije kao odgovor na izvanredno stanje u području javnog zdravlja trebalo obustaviti zaštitu podataka i tržišnu zaštitu. Takvu obustavu regulatorne zaštite podataka trebalo bi dopustiti samo u odnosu na prisilnu licenciju i njezina korisnika. Suspenzija bi trebala biti u skladu s ciljem, teritorijalnim područjem primjene, trajanjem i predmetom odobrene prisilne licencije.

- (62) Obustava regulatorne zaštite podataka trebala bi se odobriti samo za razdoblje trajanja prisilne licencije. „Obustava” zaštite podataka i tržišne zaštite u slučajevima izvanrednog stanja u području javnog zdravlja znači da zaštita podataka i tržišna zaštita ne proizvode nikakav učinak u odnosu na određenog nositelja prisilne licencije dok je ta prisilna licencija na snazi. Po isteku prisilne licencije zaštita podataka i tržišna zaštita nastavljaju se primjenjivati. Obustava ne bi trebala uzrokovati produljenje početnog trajanja primjene.
- (63) Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet generičkih, biosličnih, hibridnih i biohibridnih lijekova trenutačno mogu provoditi studije, ispitivanja i naknadne praktične zahtjeve potrebne za dobivanje regulatornih odobrenja za te lijekove tijekom trajanja zaštite patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti referentnog lijeka a da se to ne smatra povredom patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti. Međutim, primjena tog ograničenog izuzeća u Uniji je rascjepkana i smatra se potrebnim pojasniti njegovo područje primjene radi lakšeg ulaska na tržište generičkih, biosličnih, hibridnih i biohibridnih lijekova koji se oslanjaju na referentni lijek te kako bi se osigurala usklađena primjena u svim državama članicama, u smislu korisnika i u smislu obuhvaćenih aktivnosti. Izuzeće se mora ograničiti na provođenje studija, ispitivanja i drugih aktivnosti potrebnih za regulatorni postupak odobrenja, procjenu zdravstvenih tehnologija i zahtjev za naknadu troškova, premda dokazivanje pouzdanosti proizvodnje može zahtijevati opsežnu pokusnu proizvodnju. Tijekom trajanja zaštite patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti referentnog lijeka nije dopuštena komercijalna uporaba konačnih lijekova dobivenih za potrebe regulatornog postupka odobrenja.
- (64) Omogućit će se, među ostalim, provođenje studija za potporu određivanju cijena i naknadi troškova te proizvodnji ili nabavi djelatnih tvari zaštićenih patentom u svrhu traženja odobrenja za stavljanje u promet tijekom tog razdoblja, čime se pridonosi ulasku generičkih i biosličnih lijekova na tržište prvi dan nakon isteka patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti.
- (65) Potvrđivanje valjanosti zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u kojem se upućuje na podatke o referentnom lijeku nadležna tijela trebala bi odbiti samo na temelju razloga utvrđenih u ovoj Direktivi. Isto vrijedi i za svaku odluku o izdavanju, izmjeni, suspenziji, ograničavanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet. Nadležna tijela ne mogu temeljiti svoju odluku ni na jednoj drugoj osnovi. Posebno, te se odluke ne mogu temeljiti na patentu ili svjedodžbi o dodatnoj zaštiti referentnog lijeka.
- (66) Kako bi se riješio problem antimikrobne rezistencije, antimikrobici bi se trebali pakirati u količinama koje su primjerene ciklusu terapije relevantnom za taj proizvod, a nacionalnim pravilima o antimikrobicima koji se izdaju na recept trebalo bi se osigurati da se izdaju na način koji odgovara količinama opisanim u receptu.
- (67) Pružanje informacija zdravstvenim djelatnicima i pacijentima o odgovarajućoj uporabi, skladištenju i odlaganju antimikrobika zajednička je odgovornost nositelja

odobrenja za stavljanje lijeka u promet i država članica koje bi trebale osigurati odgovarajući sustav prikupljanja za sve lijekove.

- (68) Iako se ovom Direktivom ograničava uporaba antimikrobika utvrđivanjem receptnog statusa za određene kategorije antimikrobika, zbog sve veće antimikrobne rezistencije u Uniji nadležna tijela država članica trebala bi razmotriti daljnje mjere, primjerice proširivanje receptnog statusa antimikrobika ili obveznu primjenu dijagnostičkih testova prije izdavanja recepta. Nadležna tijela država članica trebala bi razmotriti takve dodatne mjere u skladu s razinom antimikrobne rezistencije na njihovu državnom području i potrebama pacijenata.
- (69) Onečišćenje voda i tla ostacima lijekova novi je ekološki problem i postoje znanstveni dokazi da prisutnost tih tvari u okolišu zbog njihove proizvodnje, uporabe i odlaganja predstavlja rizik za okoliš i javno zdravlje. Evaluacija zakonodavstva pokazala je da je potrebno ojačati postojeće mjere za smanjenje utjecaja životnog ciklusa lijekova na okoliš i javno zdravlje. Mjerama iz ove Uredbe dopunjuje se glavno zakonodavstvo o okolišu, posebno Okvirna direktiva o vodama (2000/60/EZ¹³), Direktiva o standardima kvalitete okoliša (2008/105/EZ¹⁴), Direktiva o podzemnim vodama (2006/118/EZ¹⁵), Direktiva o pročišćavanju komunalnih otpadnih voda (91/271/EEZ¹⁶), Direktiva o vodi za piće (2020/2184¹⁷) i Direktiva o industrijskim emisijama (2010/75/EU¹⁸).
- (70) Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova u Uniji trebali bi sadržavati procjenu rizika za okoliš i mjere za ublažavanje rizika. Ako podnositelj zahtjeva ne dostavi potpunu ili dostatno potkrijepljenu procjenu rizika za okoliš ili ne predloži mjere za ublažavanje rizika kojima bi se u dovoljnoj mjeri uklonili rizici utvrđeni u procjeni rizika za okoliš, odobrenje za stavljanje u promet trebalo bi se odbiti. Procjena rizika za okoliš trebala bi se ažurirati kada postanu dostupni novi podaci ili znanje o relevantnim rizicima.
- (71) Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi uzeti u obzir postupke procjene rizika za okoliš iz drugih pravnih okvira EU-a koji se mogu primjenjivati na kemikalije, ovisno o njihovoj uporabi. Osim ove Uredbe, postoje još četiri glavna okvira: i. industrijske kemikalije (REACH, (Uredba (EZ) br. 1907/2006); ii. biocidi (Uredba (EZ) br. 528/2012); iii. pesticidi (Uredba (EZ) br. 1107/2009); i iv. veterinarski lijekovi (Uredba (EU) 2019/6)). U okviru zelenog plana Komisija je predložila pristup „jedna tvar – jedna procjena” za kemikalije¹⁹ kako bi se povećala

¹³ Direktiva 2000/60/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 23. listopada 2000. o uspostavi okvira za djelovanje Zajednice u području vodne politike (SL L 327, 22.12.2000., str. 1.).

¹⁴ Direktiva 2008/105/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o standardima kvalitete okoliša u području vodne politike i o izmjeni i kasnijem stavljanju izvan snage Direktiva Vijeća 82/176/EEZ, 83/513/EEZ, 84/156/EEZ, 84/491/EEZ, 86/280/EEZ i izmjeni Direktive 2000/60/EZ Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 348, 24.12.2008., str. 84.).

¹⁵ Direktiva 2006/118/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o zaštiti podzemnih voda od onečišćenja i pogoršanja stanja (SL L 372, 27.12.2006., str. 19.).

¹⁶ Direktiva Vijeća 91/271/EEZ od 21. svibnja 1991. o pročišćavanju komunalnih otpadnih voda (SL L 135, 30.5.1991., str. 40.).

¹⁷ Direktiva (EU) 2020/2184 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2020. o kvaliteti vode namijenjene za ljudsku potrošnju (preinaka) (SL L 435, 23.12.2020., str. 1.).

¹⁸ Direktiva 2010/75/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 24. studenoga 2010. o industrijskim emisijama (integrirano sprečavanje i kontrola onečišćenja) (preinačeno) (SL L 334, 17.12.2010., str. 17.).

¹⁹ Komunikacija Komisije Europskom parlamentu, Europskom Vijeću, Vijeću, Europskom gospodarskom i socijalnom odboru i Odboru regija „Europski zeleni plan”, Bruxelles (2019.), COM(2019) 640 final.

učinkovitost sustava registracije, smanjili troškovi i nepotrebna ispitivanja na životinjama.

- (72) Emisije i ispuštanja antimikrobika u okoliš iz proizvodne lokacije mogu uzrokovati antimikrobnu rezistenciju, što je globalni problem neovisno o tome gdje dolazi do emisija i ispuštanja. Stoga bi opseg procjene rizika za okoliš trebalo proširiti kako bi se obuhvatio rizik za selekciju rezistentnih sojeva tijekom cijelog životnog ciklusa antimikrobika, uključujući proizvodnju.
- (73) Prijedlog uključuje i odredbe o pristupu temeljenom na riziku u vezi s obvezama nositelja odobrenja za stavljanje u promet u pogledu procjene rizika za okoliš za odobrenja izdana prije listopada 2005. i o uspostavi sustava monografija procjena rizika za okoliš za djelatne tvari. Sustav monografija procjena rizika za okoliš trebao bi biti dostupan podnositeljima zahtjeva pri provođenju procjena rizika za okoliš za novi zahtjev.
- (74) Za lijekove odobrene prije listopada 2005. bez procjene rizika za okoliš trebalo bi uvesti posebne odredbe radi uspostave programa određivanja prioriteta na temelju rizika za dostavljanje ili ažuriranje procjene rizika za okoliš od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet.
- (75) Cipar, Irska, Malta i Sjeverna Irska tradicionalno se oslanjaju na opskrbu lijekovima iz ili preko dijelova Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske. Nakon povlačenja Ujedinjene Kraljevine Velike Britanije i Sjeverne Irske iz Europske unije i Europske zajednice za atomsku energiju, kako bi se spriječile nestašice lijekova i u konačnici osigurala visoka razina zaštite javnog zdravlja, potrebno je uključiti određena odstupanja od ove Direktive za lijekove koji se isporučuju Cipru, Irskoj, Malti i Sjevernoj Irskoj iz ili preko dijelova Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske. Kako bi se osigurala ujednačena primjena prava Unije u državama članicama, odstupanja primjenjiva u Cipru, Irskoj i Malti trebala bi biti samo privremene prirode.
- (76) Kako bi se osiguralo da sva djeca u Uniji imaju pristup lijekovima posebno odobrenima za pedijatrijsku primjenu, ako je na temelju prihvaćenog plana pedijatrijskog istraživanja odobrena pedijatrijska indikacija za lijek koji je već stavljen u promet za druge terapijske indikacije, nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi biti obavezan staviti lijek u promet na istim tržištima u roku od dvije godine od datuma odobrenja indikacije.
- (77) Radi zaštite javnog zdravlja potrebno je osigurati stalnu dostupnost sigurnih i učinkovitih lijekova odobrenih za pedijatrijske indikacije. Stoga, ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava povući takav lijek iz prometa, trebalo bi uspostaviti mjere kako bi pedijatrijska populacija mogla i dalje imati pristup dotičnom lijeku. Kako bi se to postiglo, Agencija bi trebala pravodobno biti obaviještena o svakoj takvoj namjeri te bi tu namjeru trebala javno objaviti.
- (78) Radi izbjegavanja nepotrebno administrativnog i financijskog opterećenja nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nadležnih tijela, trebalo bi uvesti određene mjere pojednostavnjenja u skladu s načelom „digitalizacija kao standard”. Trebalo bi uvesti elektroničke zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.
- (79) Planovi upravljanja rizikom za generičke i bioslične lijekove u pravilu se ne bi trebali razvijati ni dostavljati jer referentni lijek već ima takav plan, osim u posebnim slučajevima kad je potrebno dostaviti takav plan. Nadalje, u pravilu bi odobrenje za stavljanje u promet trebalo izdati na neograničeno razdoblje; iznimno se može donijeti

odluka o jednom obnavljanju samo na temelju opravdanih razloga povezanih sa sigurnošću lijeka.

- (80) U slučaju rizika za javno zdravlje nositelj odobrenja za stavljanje u promet ili nadležna tijela trebali bi moći na vlastitu inicijativu uvesti hitna ograničenja u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti. U tom slučaju, ako se pokrene postupak upućivanja, trebalo bi izbjeći svako udvostručivanje procjene.
- (81) Kako bi se zadovoljile potrebe pacijenata, sve se veći broj inovativnih lijekova dobiva iz ili kombinira s drugim proizvodima koji mogu biti proizvedeni ili testirani i regulirani na temelju više od jednog pravnog okvira Unije. Slično tome, u sve više slučajeva iste lokacije nadziru tijela uspostavljena na temelju različitih pravnih okvira Unije. Kako bi se osigurala sigurna i učinkovita proizvodnja i nadzor takvih proizvoda te omogućila odgovarajuća opskrba pacijenata, važno je osigurati dosljednost. Dosljednost i dostatno usklađivanje mogu se osigurati samo odgovarajućom suradnjom u razvoju praksi i načela koji se primjenjuju u okviru različitih pravnih okvira Unije. Stoga bi odgovarajuću suradnju trebalo uključiti u više odredaba ove Direktive, kao što su odredbe koje se odnose na savjete o klasifikaciji, nadzor ili izradu smjernica.
- (82) Za proizvode u kojima se kombiniraju lijek i medicinski proizvod trebalo bi precizno utvrditi primjenjivost dvaju regulatornih okvira i osigurati primjerenu interakciju između ta dva primjenjiva regulatorna okvira. Isto bi se trebalo primjenjivati na kombinacije lijekova i proizvoda koji nisu medicinski proizvodi.
- (83) Kako bi se osiguralo da nadležna tijela imaju sve informacije potrebne za ocjenjivanje integralnih kombinacija lijeka i medicinskog proizvoda ili kombinacija lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod, podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet morat će dostaviti podatke kojima se utvrđuje sigurna i učinkovita uporaba integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda ili kombinacije lijeka i drugog proizvoda. Nadležno tijelo trebalo bi ocijeniti omjer koristi i rizika integralne kombinacije uzimajući u obzir prikladnost uporabe lijeka zajedno s medicinskim proizvodom ili drugim proizvodom.
- (84) Kako bi se osiguralo da nadležna tijela imaju sve informacije koje su im potrebne za ocjenjivanje lijekova za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom (odnosno lijekova prezentiranih u paketu s medicinskim proizvodom ili lijekova koji će se upotrebljavati s medicinskim proizvodom navedenim u sažetku opisa svojstava proizvoda), podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dostavlja podatke kojima se dokazuje sigurna i učinkovita uporaba lijeka uzimajući u obzir njegovu uporabu s medicinskim proizvodom. Nadležno tijelo trebalo bi ocijeniti omjer koristi i rizika lijeka, uzimajući u obzir i uporabu lijeka s medicinskim proizvodom.
- (85) Direktivom se pojašnjava i da medicinski proizvod koji je sastavni dio integralne kombinacije mora biti u skladu s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti utvrđenima u Prilogu I. Uredbi (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća²⁰. Medicinski proizvod za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom mora ispunjavati sve zahtjeve Uredbe (EU) 2017/745. Lijek za isključivu uporabu s

²⁰ Uredba (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o medicinskim proizvodima, o izmjeni Direktive 2001/83/EZ, Uredbe (EZ) br. 178/2002 i Uredbe (EZ) br. 1223/2009 te o stavljanju izvan snage direktiva Vijeća 90/385/EEZ i 93/42/EEZ (SL L 117, 5.5.2017., str. 1.).

medicinskim proizvodom, pri čemu djelovanje lijeka nije pomoćno u odnosu na djelovanje medicinskog proizvoda mora biti u skladu sa zahtjevima ove Direktive i [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] uzimajući u obzir njegovu uporabu s medicinskim proizvodom i ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve iz Uredbe (EU) 2017/745.

- (86) Za sve te proizvode (integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda, lijekove za isključivu uporabu s medicinskim proizvodima i kombinacije lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod) nadležno tijelo trebalo bi moći zatražiti od podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet da dostavi sve dodatne potrebne informacije, a podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebao bi biti obvezan dostaviti sve takve zatražene informacije. Kad je riječ o lijeku za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom, pri čemu djelovanje lijeka nije pomoćno u odnosu na djelovanje medicinskog proizvoda, podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet isto tako dostavlja na zahtjev nadležnog tijela sve dodatne informacije koje se odnose na medicinski proizvod, uzimajući u obzir njegovu uporabu s lijekom, i koje su relevantne za praćenje lijeka nakon izdavanja odobrenja, ne dovodeći pritom u pitanje posebne zahtjeve iz [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].
- (87) Kad je riječ o integralnoj kombinaciji lijeka i medicinskog proizvoda i o kombinacijama lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod, nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi imati i sveukupnu odgovornost za cijeli proizvod u smislu usklađenosti lijeka sa zahtjevima ove Direktive i [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] te bi trebao osigurati koordinaciju protoka informacija između sektora tijekom cijelog postupka ocjene i životnog ciklusa lijeka.
- (88) Kako bi se osigurala kakvoća, sigurnost i djelotvornost lijeka u svim fazama proizvodnje i distribucije, nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je, kada je to potrebno, za sljedivost djelatne tvari, pomoćne tvari ili bilo koje druge tvari koja se koristi u proizvodnji lijeka i koja je namijenjena da bude dio lijeka ili za koju se očekuje da će biti prisutna u lijeku, na primjer nečistoće, produkti razgradnje ili kontaminanti.
- (89) Radi zaštite javnog zdravlja nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali bi moći osigurati sljedivost svake tvari koja se koristi, namjerava koristiti ili za koju se očekuje da će biti prisutna u lijeku u svim fazama proizvodnje i distribucije te identificirati sve fizičke ili pravne osobe koje su im te tvari isporučile. Stoga bi trebalo uspostaviti postupke i sustave za dostavljanje tih informacija ako to bude potrebno radi kakvoće, sigurnosti ili djelotvornosti lijekova.
- (90) Poznato je da je razvoj farmaceutskih proizvoda područje u kojem ne miruju ni znanost ni tehnologija. Posljednjih desetljeća pojavile su se nove kategorije lijekova, od bioloških do biosličnih lijekova ili lijekova za naprednu terapiju ili u budućnosti terapija bakteriofagima. Za te kategorije proizvoda u nekim slučajevima mogu biti potrebna prilagođena pravila kako bi se u potpunosti uzela u obzir njihova posebna svojstva. Stoga bi pravni okvir usmjeren na budućnost trebao uključivati odredbe kojima bi se omogućili takvi prilagođeni okviri pod strogim kriterijima i u okviru ovlasti Komisije vođene znanstvenim doprinosom Europske agencije za lijekove.
- (91) Prilagodbe mogu uključivati prilagodbu, postroženje ili odgodu zahtjeva u odnosu na standardne lijekove ili izuzeće od tih zahtjeva. One bi posebno mogle uključivati izmjene zahtjeva u pogledu dokumentacije za takve lijekove, načina na koji podnositelji zahtjeva dokazuju njihovu kakvoću, sigurnost i djelotvornost ili

prilagođene zahtjeve za kontrolu proizvodnje i dobru proizvođačku praksu te dodatne metode kontrole prije i tijekom primjene i uporabe tih lijekova. Međutim, prilagodbe ne bi smjele prelaziti ono što je potrebno za postizanje cilja prilagodbe posebnim svojstvima.

- (92) Kako bi se povećala pripravnost i sposobnost odgovora na prijetnje zdravlju, posebno na pojavu antimikrobne rezistencije, prilagođeni okviri mogu biti važni za olakšavanje brze promjene sastava antimikrobika kako bi se očuvala njihova djelotvornost. Upotreba uspostavljenih platformi omogućila bi učinkovitu i pravodobnu prilagodbu tih lijekova kliničkom kontekstu.
- (93) Kako bi se optimizirala upotreba resursa za podnositelje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i za nadležna tijela te izbjeglo udvostručivanje procjene kemijskih djelatnih tvari iz lijekova, podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi se moći osloniti na potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ili monografiju Europske farmakopeje umjesto dostavljanja odgovarajućih podataka kako se zahtijeva u skladu s Prilogom II. Agencija može izdati potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ako relevantni podaci o dotičnoj djelatnoj tvari nisu već obuhvaćeni monografijom Europske farmakopeje ili potvrdom o glavnoj dokumentaciji o drugoj djelatnoj tvari. Komisija bi trebala biti ovlaštena za utvrđivanje postupka za jedinstvenu ocjenu glavne dokumentacije o djelatnoj tvari. Kako bi se dodatno optimizirala upotreba resursa, Komisija bi trebala biti ovlaštena za dopuštanje primjene sustava potvrđivanja i za dodatnu glavnu dokumentaciju o kakvoći, npr. za djelatne tvari koje nisu kemijske djelatne tvari ili druge tvari koje su prisutne ili se upotrebljavaju u proizvodnji lijeka, koje se zahtijevaju u skladu s Prilogom II., primjerice u slučaju novih pomoćnih tvari, adjuvansa, radiofarmaceutskih prekursora i međuproizvoda djelatnih tvari, ako je međuproizvod kemijska djelatna tvar sam po sebi ili se koristi u kombinaciji s biološkom tvari.
- (94) Radi zaštite javnog zdravlja i pravne dosljednosti te smanjenja administrativnog opterećenja i veće predvidljivosti za gospodarske subjekte, izmjene svih vrsta odobrenja za stavljanje u promet trebale bi podlijegati usklađenim pravilima.
- (95) Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet mogu se izmijeniti nakon njegova izdavanja. Iako su u ovoj Direktivi utvrđeni osnovni elementi izmjena, Komisija bi trebala biti ovlaštena za dopunu tih elemenata utvrđivanjem dodatnih nužnih elemenata radi prilagodbe sustava znanstvenom i tehnološkom napretku, uključujući digitalizaciju, te kako bi se izbjeglo nepotrebno administrativno opterećenje nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nadležnih tijela.
- (96) Znanstveni i tehnološki napredak u analitici podataka i podatkovnoj infrastrukturi dragocjena su potpora za razvoj, odobravanje i nadzor lijekova. Digitalna transformacija utjecala je na regulatorno odlučivanje na način da se ono sada u većoj mjeri oslanja na podatke te je povećala mogućnosti pristupa regulatornih tijela dokazima tijekom cijelog životnog ciklusa lijeka. Ovom se Direktivom utvrđuje mogućnost nadležnih tijela država članica da analiziraju i pristupaju podacima koji su dostavljeni neovisno o podnositelju zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet. Na temelju toga nadležna tijela država članica trebala bi preuzeti inicijativu za ažuriranje sažetka opisa svojstava lijeka u slučaju kad novi podaci o djelotvornosti ili sigurnosti utječu na omjer koristi i rizika lijeka.

- (97) Pristup podacima pojedinačnih pacijenata iz kliničkih studija u strukturiranom formatu koji omogućuje statističku analizu dragocjen je jer regulatorima pomaže da razumiju dostavljene dokaze i donose informirane regulatorne odluke o omjeru koristi i rizika lijeka. Uvođenje takve mogućnosti u zakonodavstvo važno je kako bi se tijekom cijelog životnog ciklusa lijekova dodatno omogućile procjene koristi i rizika koje se temelje na podacima. Stoga se ovom Direktivom nadležna tijela država članica ovlašćuju da zahtijevaju takve podatke u okviru ocjene početnih zahtjeva i zahtjeva nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet. Zbog osjetljive prirode zdravstvenih podataka nadležna tijela trebala bi zaštititi svoje postupke obrade i osigurati da se u njima poštuju načela zaštite podataka: zakonitost, poštenost i transparentnost, ograničavanje svrhe, smanjenje količine podataka, točnost, ograničenje pohrane, cjelovitost i povjerljivost. Ako je za potrebe ove Direktive nužno obrađivati osobne podatke, takvu obradu trebalo bi provoditi u skladu s pravom Unije o zaštiti osobnih podataka. Svaka obrada osobnih podataka na temelju ove Direktive trebala bi se provoditi u skladu s Uredbom (EU) 2016/679²¹ i Uredbom (EU) 2018/1725²² Europskog parlamenta i Vijeća.
- (98) Pravila o farmakovigilanciji potrebna su za zaštitu javnog zdravlja kako bi se spriječile, otkrile i procijenile nuspojave lijekova stavljenih na tržište Unije jer potpuni sigurnosni profil lijekova može biti poznat tek nakon njihova stavljanja u promet.
- (99) Kako bi se osigurala kontinuirana sigurnost uporabe lijekova, potrebno je osigurati da se farmakovigilancijski sustavi u Uniji neprestano prilagođavaju znanstvenom i tehničkom napretku.
- (100) Potrebno je uzeti u obzir promjene do kojih dolazi zbog međunarodnog usklađivanja definicija, terminologije i tehnološkog razvoja u području farmakovigilancije.
- (101) Sve većom upotrebom elektroničkih mreža za dostavljanje informacija o nuspojavama lijekova stavljenih u promet u Uniji nadležnim tijelima nastoji se omogućiti istovremena razmjena informacija.
- (102) U interesu je Unije osigurati da su farmakovigilancijski sustavi za lijekove odobrene prema centraliziranom postupku i lijekove odobrene drugim postupcima usklađeni.
- (103) Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebali bi biti proaktivno odgovorni za stalnu farmakovigilanciju za lijekove koje su stavili u promet.
- (104) Uporaba boja u lijekovima za humanu primjenu i veterinarskim lijekovima trenutačno je uređena Direktivom 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća²³ i ograničena na one odobrene u skladu s Uredbom (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća²⁴ o prehranbenim aditivima, čije su specifikacije utvrđene u Uredbi Komisije

²¹ Uredba (EU) 2016/679 Europskog parlamenta i Vijeća od 27. travnja 2016. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i o slobodnom kretanju takvih podataka te o stavljanju izvan snage Direktive 95/46/EZ (Opća uredba o zaštiti podataka) (SL L 119, 4.5.2016., str. 1.).

²² Uredba (EU) 2018/1725 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. listopada 2018. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka u institucijama, tijelima, uredima i agencijama Unije i o slobodnom kretanju takvih podataka te o stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 45/2001 i Odluke br. 1247/2002/EZ (SL L 295, 21.11.2018., str. 39.).

²³ Direktiva 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 23. travnja 2009. o bojilima koja se mogu dodavati lijekovima (SL L 109, 30.4.2009., str. 10.).

²⁴ Uredba (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o prehranbenim aditivima (SL L 354, 31.12.2008., str. 16.).

(EU) br. 231/2012²⁵. Uporaba pomoćnih tvari koje nisu bojila u lijekovima podliježe pravilima Unije o lijekovima i ocjenjuje se kao dio ukupnog profila lijeka s obzirom na omjer koristi i rizika.

- (105) Iskustvo je pokazalo da je potrebno u određenoj mjeri zadržati načelo uporabe onih boja u lijekovima koje su odobrene kao prehrambeni aditivi. Međutim, primjereno je predvidjeti i posebnu ocjenu za uporabu boje u lijekovima kada se prehrambeni aditiv ukloni s popisa prehrambenih aditiva Unije. Stoga bi u ovom konkretnom slučaju EMA trebala provesti vlastitu ocjenu uporabe boje u lijekovima uzimajući u obzir mišljenje EFSA-e i znanstvene dokaze na kojima se ono temelji te sve dodatne znanstvene dokaze, pri čemu bi posebnu pozornost trebalo posvetiti uporabi u lijekovima. EMA bi trebala biti odgovorna i za praćenje znanstvenih dokaza za boje koje su zadržane samo za posebnu uporabu u lijekovima. Direktivu 2009/35/EZ trebalo bi stoga staviti izvan snage.
- (106) U pogledu nadzora i inspekcija, proizvodnja i uvoz polaznih materijala ili međuproizvoda te funkcionalne pomoćne tvari moraju biti pod nadzorom zbog njihova pomoćnog djelovanja u odnosu na djelovanje djelatne tvari i zbog njihova mogućeg utjecaja na kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijekova.
- (107) Glavna svrha svih pravila o proizvodnji i distribuciji lijekova trebala bi biti zaštita javnog zdravlja.
- (108) Trebalo bi osigurati da u državama članicama nadzor i kontrolu proizvodnje i distribucije lijekova provode službeni predstavnici nadležnih tijela koji zadovoljavaju minimalno propisane uvjete.
- (109) Može biti slučajeva u kojima se faze proizvodnje ili ispitivanja lijekova moraju odvijati na lokacijama u blizini pacijenata, na primjer kod lijekova za naprednu terapiju s kratkim rokom trajanja. U takvim slučajevima te će faze proizvodnje ili ispitivanja možda trebati decentralizirati na više lokacija kako bi se doprlo do pacijenata u cijeloj Uniji. Kada su faze proizvodnje ili ispitivanja decentralizirane, za njihovu provedbu trebala bi biti odgovorna kvalificirana osoba odobrene središnje lokacije. Za decentralizirane lokacije ne bi se trebala tražiti zasebna proizvodna dozvola uz onu izdanu relevantnoj središnjoj lokaciji, ali bi te lokacije trebalo registrirati nadležno tijelo države članice u kojoj decentralizirana lokacija ima poslovni nastan. U slučaju lijekova koji sadržavaju ili se sastoje ili su dobiveni iz autologne tvari ljudskog podrijetla decentralizirane lokacije moraju biti registrirane kao organizacije u SOHO području, kako su definirane i u skladu s [Uredbom o tvarima ljudskog podrijetla], za aktivnosti pregleda anamneze i ocjene prihvatljivosti darivatelja, testiranje darivatelja i prikupljanje ili samo za prikupljanje u slučaju proizvoda koji se proizvode za autolognu uporabu.
- (110) Kakvoću lijekova proizvedenih ili dostupnih u Uniji trebalo bi zajamčiti zahtijevanjem da djelatne tvari koje se upotrebljavaju u njihovu sastavu budu u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse koja se odnose na te lijekove. Pokazalo se potrebnim pojačati odredbe Unije o inspekcijama i sastaviti bazu podataka Unije o rezultatima tih inspekcija.

²⁵ Uredba Komisije (EU) br. 231/2012 od 9. ožujka 2012. o utvrđivanju specifikacija za prehrambene aditive navedene u prilogima II. i III. Uredbi (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 83, 22.3.2012., str. 1.).

- (111) Kako bi se osiguralo učinkovito postizanje ciljeva ove Direktive od ključne je važnosti da relevantni subjekti putem sustava nadzora provjeravaju usklađenost s pravnim zahtjevima za proizvodnju, distribuciju i uporabu lijekova. Stoga bi nadležna tijela država članica trebala imati ovlast provoditi inspekcije na licu mjesta ili na daljinu u okviru sustava nadzora u svim fazama proizvodnje, distribucije i uporabe lijekova ili djelatnih tvari te se oslanjati na ishod inspekcija koje provode pouzdana nadležna tijela trećih zemalja. Kako bi se očuvala učinkovitost inspekcija, nadležna tijela trebala bi imati mogućnost provođenja zajedničkih i, prema potrebi, nenajavljenih inspekcija.
- (112) Nadležna tijela trebala bi odrediti učestalost kontrola uzimajući u obzir rizik i razinu usklađenosti koja se očekuje u različitim situacijama. Tim bi se pristupom trebalo omogućiti tim nadležnim tijelima da dodijele resurse tamo gdje je rizik najveći. U nekim slučajevima sustav nadzora trebao bi se primjenjivati neovisno o razini rizika ili sumnji na neusklađenost, na primjer prije izdavanja proizvodne dozvole.
- (113) U okviru postupka za „Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje” (*Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia*) Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb, koju je osnovalo Vijeće Europe, putem inspekcija provjerava potvrđuju li podaci koje je dostavio podnositelj zahtjeva prikladnost monografija za provjeru kemijske čistoće, mikrobiološke kvalitete i rizika od transmisivne spongiformne encefalopatije (ako je relevantno). Provjerava i je li proizvodnja u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari. Ovisno o rezultatima inspekcije, potvrdu o usklađenosti ili neusklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom izdaje Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb ili država članica koja sudjeluje u inspekciji.
- (114) Svi proizvođači ili uvoznici lijekova trebali bi uvesti mehanizam kojim će osigurati da sve pružene informacije o lijeku budu u skladu s odobrenim uvjetima uporabe lijeka.
- (115) Uvjeti za opskrbu javnosti lijekovima trebali bi biti usklađeni.
- (116) U vezi s tim osobe koje se kreću na području Unije imaju pravo nositi razumnu količinu zakonito dobivenih lijekova za osobnu uporabu. Isto tako, osobe nastanjene u jednoj državi članici trebale bi moći iz druge države članice primiti razumnu količinu lijekova za osobnu uporabu.
- (117) Na temelju [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] određeni lijekovi podliježu odobrenju Unije za stavljanje u promet. U tom kontekstu potrebno je utvrditi način izdavanja lijeka obuhvaćenog odobrenjem Unije za stavljanje u promet. Stoga je važno odrediti kriterije na temelju kojih će se donositi odluke Unije.
- (118) Stoga je prikladno uskladiti osnovna načela koja se primjenjuju u vezi s načinom izdavanja lijekova u Uniji ili dotičnoj državi članici, polazeći od već utvrđenih načela Vijeće Europe u tom području i dovršenog postupka usklađivanja u vezi sa psihotropnim i opojnim tvarima u okviru Ujedinjenih naroda – Jedinstvena konvencija Ujedinjenih naroda o opojnim drogama iz 1961. i Konvencija Ujedinjenih naroda o psihotropnim tvarima iz 1971.
- (119) Mnoge aktivnosti koje uključuju promet lijekova na veliko mogu istodobno obuhvaćati više država članica.
- (120) Nužno je provoditi nadzor cjelokupnog lanca distribucije lijekova, od proizvodnje ili uvoza u Uniju do opskrbe javnosti lijekovima, na način kojim se jamči da se lijekovi čuvaju, prevoze i da se njima rukuje u odgovarajućim uvjetima. Uvjeti koje bi u tu svrhu trebalo utvrditi značajno će olakšati povlačenje neispravnih lijekova iz prometa i omogućiti učinkovitije postupanje u slučaju krivotvorina.

- (121) Osobe uključene u promet lijekova na veliko trebale bi imati posebnu dozvolu. Ljekarnike i druge osobe ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima, koji obavljaju samo tu djelatnost, trebalo bi izuzeti od obveze dobivanja navedene dozvole. Radi nadzora cjelokupnog lanca distribucije lijekova ipak je nužno da ljekarnici i osobe ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima vode evidenciju o lijekovima koje su zaprimili.
- (122) Izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba biti uvjetovano ispunjavanjem određenih osnovnih uvjeta i obveza je država članica osigurati da su ti uvjeti ispunjeni; a svaka država članica treba priznati odobrenja izdana u ostalim državama članicama.
- (123) Neke države članice veleprodajama koje opskrbljuju lijekovima ljekarne i druge osobe ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima propisuju određene obveze javne usluge. Te države članice trebale bi imati mogućnost da te obveze i dalje određuju veleprodajama s poslovnim nastanom na njihovu državnom području. Također bi im trebalo omogućiti da navedene obveze odrede i za veleprodaje u drugim državama članicama, pod uvjetom da te obveze nisu strože od onih koje određuju svojim veleprodajama, da se mogu smatrati opravdanim radi zaštite zdravlja ljudi i da su u skladu sa svrhom takve zaštite.
- (124) Trebalo bi utvrditi pravila za označivanje i uputu o lijeku.
- (125) Odredbe kojima se propisuju informacije koje se pružaju korisnicima lijekova trebaju osigurati visok stupanj zaštite potrošača, kako bi se lijekovi mogli pravilno upotrebljavati na temelju potpunih i sveobuhvatnih informacija.
- (126) Stavljanje u promet lijekova koji su označeni i kojima je priložena uputa o lijeku u skladu s ovom Direktivom ne bi trebalo zabraniti ili sprečavati zbog razloga u vezi s označivanjem ili uputom o lijeku.
- (127) Upotreba elektroničkih i tehnoloških mogućnosti koje nisu upute o lijeku u papirnatom obliku može olakšati pristup lijekovima i distribuciju lijekova te bi svim pacijentima uvijek trebala jamčiti jednaku ili bolju kvalitetu informacija u odnosu na papirnatu oblik informacija o lijeku.
- (128) Države članice imaju različite razine digitalne pismenosti i pristupa internetu. Osim toga, mogu se razlikovati i potrebe pacijenata i zdravstvenih djelatnika. Stoga je nužno da države članice imaju diskrecijsko pravo pri donošenju mjera kojima se omogućuje elektroničko pružanje informacija o lijeku i pritom osigurati da nijedan pacijent ne bude zapostavljen, uzimajući u obzir potrebe različitih dobnih kategorija i različite razine digitalne pismenosti među stanovništvom te osiguravajući da su informacije o lijeku lako dostupne svim pacijentima. Države članice trebale bi postupno omogućiti pružanje elektroničkih informacija o proizvodu, uz potpunu usklađenost s pravilima o zaštiti osobnih podataka, i pridržavati se usklađenih standarda koji su utvrđeni na razini EU-a.
- (129) Ako države članice odluče da bi uputu o lijeku u načelu trebalo staviti na raspolaganje samo u elektroničkom obliku, trebale bi osigurati i da papirnata verzija upute o lijeku bude dostupna na zahtjev i bez dodatnih troškova za pacijente. Trebale bi osigurati i da informacije u digitalnom obliku budu lako dostupne svim pacijentima, primjerice tako da se na vanjsko pakiranje stavi digitalno čitljiv crtični kod koji bi pacijenta usmjerio na elektroničku verziju upute o lijeku.
- (130) Upotreba višejezičnih pakiranja može biti sredstvo za pristup lijekovima, posebno na malim tržištima i u slučaju izvanrednih stanja u području javnog zdravlja. Pri upotrebi višejezičnih pakiranja države članice mogu dopustiti da se u označivanju i uputi o

lijeku koristi službeni jezik Unije koji se općenito razumije u državama članicama u kojima se višejezično pakiranje stavlja u promet.

- (131) Kako bi se osigurao visok stupanj transparentnosti javne potpore istraživanju i razvoju lijekova, izvješćivanje o javnom doprinosu razvoju određenog lijeka trebalo bi biti obvezno za sve lijekove. Međutim, s obzirom na praktične poteškoće pri utvrđivanju potpore koja je proizvodu osigurana instrumentima javnog financiranja kao što su porezne olakšice, obveza izvješćivanja trebala bi se odnositi samo na izravnu javnu financijsku potporu, kao što su izravna bespovratna sredstva ili ugovori. Odredbama ove Direktive stoga se, ne dovodeći u pitanje pravila o zaštiti povjerljivih i osobnih podataka, jamči transparentnost u pogledu svake izravne financijske potpore primljene od bilo kojeg tijela javne vlasti ili javnog tijela za provedbu bilo koje aktivnosti istraživanja i razvoja lijekova.
- (132) Kako bi se zajamčila točnost informacija koje nositelj odobrenja za stavljanje u promet stavlja na raspolaganje javnosti, navedene informacije podliježu reviziji koju provodi neovisni revizor.
- (133) Da bi se zajamčilo usklađeno i dosljedno izvješćivanje o javnom doprinosu razvoju određenih lijekova, Komisija bi trebala moći donijeti provedbene akte kako bi pojasnila načela i format kojih bi se nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao pridržavati pri dostavljanju tih informacija.
- (134) Ovom Direktivom ne dovodi se u pitanje primjena mjera donesenih na temelju Direktive 2006/114/EZ Europskog parlamenta i Vijeća²⁶ ili na temelju Direktive 2005/29/EZ Europskog parlamenta i Vijeća²⁷. Stoga bi se odredbe ove Direktive koje se odnose na oglašavanje lijekova trebale, prema potrebi, smatrati kao *lex specialis* u odnosu na Direktivu 2005/29/EZ.
- (135) Oglašavanje, čak i lijekova koji se ne izdaju na recept, moglo bi utjecati na javno zdravlje i narušiti tržišno natjecanje. Stoga bi oglašavanje lijekova trebalo udovoljavati određenim kriterijima. Osobe ovlaštene za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova mogu pravilno ocijeniti informacije iz oglašavanja zahvaljujući svojem znanju, izobrazbi i iskustvu. Oglašavanje lijekova osobama koje ne mogu pravilno procijeniti rizik povezan s njihovom uporabom može dovesti do pogrešne ili prekomjerne uporabe proizvoda, što može nanijeti štetu javnom zdravlju. Stoga bi trebalo zabraniti oglašavanje u javnosti lijekova koji su dostupni samo na liječnički recept. Nadalje, zabranjena je besplatna distribucija uzoraka široj javnosti u promotivne svrhe, a teletrgovina lijekovima zabranjuje se u skladu s Direktivom 2010/13/EU Europskog parlamenta i Vijeća²⁸. Trebalo bi omogućiti, uz određene ograničavajuće uvjete, da se osobama ovlaštenima za propisivanje ili izdavanje lijekova daju besplatni uzorci lijeka kako bi se upoznale s novim lijekovima i stekle iskustvo u postupanju s njima.

²⁶ Direktiva 2006/114/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o zavaravajućem i komparativnom oglašavanju (SL L 376, 27.12.2006., str. 21.).

²⁷ Direktiva 2005/29/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 11. svibnja 2005. o nepoštenoj poslovnoj praksi poslovnog subjekta u odnosu prema potrošaču na unutarnjem tržištu i o izmjeni Direktive Vijeća 84/450/EEZ, direktiva 97/7/EZ, 98/27/EZ i 2002/65/EZ Europskog parlamenta i Vijeća, kao i Uredbe (EZ) br. 2006/2004 Europskog parlamenta i Vijeća („Direktiva o nepoštenoj poslovnoj praksi”) (SL L 149, 11.6.2005., str. 22.).

²⁸ Direktiva 2010/13/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 10. ožujka 2010. o koordinaciji određenih odredaba utvrđenih zakonima i drugim propisima u državama članicama o pružanju audiovizualnih medijskih usluga (Direktiva o audiovizualnim medijskim uslugama) (SL L 095, 15.4.2010., str. 1.).

- (136) Oglašavanje lijekova trebalo bi biti usmjereno na širenje objektivnih i nepristranih informacija o lijeku. U tu bi svrhu trebalo biti izričito zabranjeno negativno isticati drugi lijek ili sugerirati da bi lijek koji se oglašava mogao biti sigurniji ili učinkovitiji od drugog lijeka. Usporedba lijekova trebala bi biti dopuštena samo ako su takve informacije navedene u sažetku opisa svojstava lijeka koji se oglašava. Tom su zabranom obuhvaćeni svi lijekovi, uključujući bioslične lijekove, stoga bi bilo zavaravajuće navesti pri oglašavanju da biosličan lijek nije zamjenjiv s izvornim biološkim lijekom ili drugim biosličnim lijekom od istog izvornog biološkog lijeka. Dodatnim strogim pravilima o negativnom i komparativnom oglašavanju konkurentskih lijekova zabranit će se tvrdnje koje mogu dovesti u zabludu osobe ovlaštene za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova.
- (137) Diseminacija informacija kojima se potiče kupnja lijekova trebala bi se razmatrati u okviru pojma oglašavanja lijekova, čak i ako se te informacije ne odnose na konkretni lijek, nego na neodređene lijekove.
- (138) Oglašavanje lijekova trebalo bi podlijegati strogim uvjetima te učinkovitom i odgovarajućem nadzoru. U tom bi smislu trebalo primjenjivati mehanizme nadzora utvrđene Direktivom 2006/114/EZ.
- (139) Stručnjaci za prodaju medicinske opreme imaju važnu ulogu u promidžbi lijekova. Stoga im treba odrediti određene obveze, a posebno obvezu davanja sažetka opisa svojstava lijeka osobi koju posjećuju.
- (140) Inovativne „kombinacije lijekova” i drugi razvijeni lijekovi složena su sastava i primjene. Stoga, osim osoba ovlaštenih za propisivanje lijekova i osobe ovlaštene za primjenu lijekova moraju biti upoznate sa svim svojstvima tih lijekova, a posebno s njihovom sigurnom primjenom i uporabom, uključujući sveobuhvatne upute za pacijente. U tu je svrhu jasno dopušteno da se i osobama ovlaštenima za primjenu lijekova koji se izdaju na recept pružaju informacije o tim lijekovima.
- (141) Osobe ovlaštene za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova trebale bi imati pristup nepristranom i objektivnom izvoru informacija o lijekovima dostupnima na tržištu. Države članice stoga trebaju poduzeti sve mjere potrebne u tu svrhu, ovisno o vlastitoj posebnoj situaciji.
- (142) Stoga je, kako bi se osiguralo da se informacije o uporabi lijekova kod djece uzimaju u obzir na odgovarajući način u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, potrebno uvesti zahtjev za nove lijekove ili za razvoj pedijatrijskih indikacija već odobrenih lijekova pokrivenih patentom ili svjedodžbom o dodatnoj zaštiti da se pri podnošenju zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili zahtjeva za novu terapijsku indikaciju, novi farmaceutski oblik ili novi put primjene dostave rezultati studija u pedijatrijskoj populaciji u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja ili dokaz o dobivanju izuzeća ili odgode. Kako bi se osiguralo da su podaci na temelju kojih se izdaje odobrenje za stavljanje u promet u vezi s uporabom lijeka kod djece ispravno razvijeni, nadležna tijela odgovorna za izdavanje odobrenja za lijek trebala bi u fazi potvrđivanja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet provjeriti usklađenost s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja te eventualna izuzeća i odgode.
- (143) Kako bi se zdravstvenim djelatnicima i pacijentima pružile informacije o sigurnoj i učinkovitoj uporabi lijekova kod pedijatrijske populacije, odgovarajuće informacije o rezultatima studija provedenih u skladu s planom pedijatrijskog istraživanja, neovisno o tome podupiru li uporabu dotičnog lijeka kod djece ili ne, trebalo bi uvrstiti u

sažetak opisa svojstava lijeka i, prema potrebi, u uputu o lijeku. U informacije o proizvodu trebalo bi uključiti i informacije o izuzećima. Ako su ispunjene sve mjere iz plana pedijatrijskog istraživanja, tu činjenicu trebalo bi zabilježiti u odobrenju za stavljanje lijeka u promet, na temelju čega se poduzećima mogu dodijeliti nagrade.

- (144) Relevantne podatke i informacije prikupljene u okviru kliničkih studija provedenih prije uvođenja Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku primjenu u Uniji koje su primila nadležna tijela trebalo bi bez nepotrebnog odlaganja ocijeniti i uzeti u obzir za moguće izmjene postojećih odobrenja za stavljanje u promet.
- (145) Radi osiguranja jedinstvenih uvjeta za provedbu ove Uredbe, provedbene ovlasti trebalo bi dodijeliti Komisiji. Te bi ovlasti trebalo izvršavati u skladu s Uredbom (EU) br. 182/2011 Europskog parlamenta i Vijeća²⁹.
- (146) Zbog potrebe da se skрати ukupno trajanje postupka odobravanja lijekova, vrijeme od davanja mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu do donošenja konačne odluke u vezi s bilo kojom odlukom Komisije o nacionalnim odobrenjima za stavljanje u promet, posebno za upućivanja, trebalo bi, u načelu, skratiti na 46 dana.
- (147) Na temelju mišljenja Agencije Komisija bi trebala donijeti odluku o upućivanju putem provedbenih akata. U opravdanim slučajevima Komisija može vratiti mišljenje na daljnje razmatranje ili u svojoj odluci odstupiti od mišljenja Agencije. Uzimajući u obzir potrebu da lijekovi što prije postanu dostupni pacijentima, trebalo bi potvrditi da će predsjednik Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu moći iskoristiti mehanizme dostupne na temelju Uredbe 182/2011, a posebno mogućnost davanja mišljenja odbora pisanim postupkom u hitnim rokovima koji, u načelu, neće biti dulji od deset kalendarskih dana.
- (148) Komisiju bi trebalo ovlastiti za donošenje svih potrebnih izmjena Priloga II. kako bi se uzeo u obzir znanstveni i tehnički napredak.
- (149) Kako bi se dopunili ili izmijenili određeni elementi ove Direktive koji nisu ključni, ovlast za donošenje akata u skladu s člankom 290. UFEU-a trebalo bi delegirati Komisiji u pogledu utvrđivanja postupka za razmatranje zahtjeva za izdavanje potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari, objave takvih potvrda, postupka za izmjene glavne dokumentacije o djelatnoj tvari i pripadajuće potvrde, pristupa glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari i pripadajućem izvješću o ocjeni; u pogledu utvrđivanja dodatne glavne dokumentacije o kakvoći radi pružanja informacija o sastojku lijeka, postupka za razmatranje zahtjeva za izdavanje potvrde o glavnoj dokumentaciji o kakvoći, objave takvih potvrda, postupka za izmjene glavne dokumentacije o kakvoći i pripadajuće potvrde te pristupa glavnoj dokumentaciji o kakvoći i pripadajućem izvješću o ocjeni; u pogledu određivanja situacija u kojima se mogu zahtijevati studije djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja; u pogledu utvrđivanja kategorija lijekova za koje se može izdati odobrenje za stavljanje u promet podložno ispunjenju određenih obveza te u pogledu utvrđivanja postupaka i zahtjeva za izdavanje i obnovu takvog odobrenja za stavljanje u promet; u pogledu utvrđivanja iznimki od izmjena te kategorija u koje treba razvrstati izmjene, utvrđivanja postupaka za razmatranje zahtjeva za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet te određivanja uvjeta i postupaka za suradnju s trećim zemljama i međunarodnim organizacijama za

²⁹ Uredba (EU) br. 182/2011 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. veljače 2011. o utvrđivanju pravila i općih načela u vezi s mehanizmima nadzora država članica nad izvršavanjem provedbenih ovlasti Komisije (SL L 55, 28.2.2011., str. 13.).

razmatranje zahtjeva za takve izmjene. Posebno je važno da Komisija tijekom svojeg pripremnog rada provede odgovarajuća savjetovanja, uključujući ona na razini stručnjaka, te da se ta savjetovanja provedu u skladu s načelima utvrđenima u Međuinstitucijskom sporazumu o boljoj izradi zakonodavstva od 13. travnja 2016.³⁰ Osobito, s ciljem osiguravanja ravnopravnog sudjelovanja u pripremi delegiranih akata, Europski parlament i Vijeće primaju sve dokumente istodobno kada i stručnjaci iz država članica te njihovi stručnjaci sustavno imaju pristup sastancima stručnih skupina Komisije koji se odnose na pripremu delegiranih akata.

- (150) Cilj je ove Direktive omogućiti pravi pristup preventivnoj zdravstvenoj zaštiti i ostvarivanje prava na liječenje pod uvjetima utvrđenima nacionalnim zakonima i praksama te osigurati visoku razinu zaštite zdravlja ljudi pri utvrđivanju i provedbi svih politika i aktivnosti Unije kako je utvrđeno u članku 35. Povelje Europske unije o temeljnim pravima.
- (151) S obzirom na to da ciljeve ove Direktive, to jest utvrđivanje pravila o lijekovima kojima se osigurava zaštita javnog zdravlja i okoliša te funkcioniranje unutarnjeg tržišta, ne mogu dostatno ostvariti države članice jer bi nacionalna pravila uzrokovala neusklađenost, nejednak pristup pacijenata lijekovima i prepreke na unutarnjem tržištu, nego se zbog njezinih učinaka oni na bolji način mogu ostvariti na razini Unije, Unija može donijeti mjere u skladu s načelom supsidijarnosti utvrđenim u članku 5. Ugovora o Europskoj uniji. U skladu s načelom proporcionalnosti utvrđenim u tom članku, ova Direktiva ne prelazi ono što je potrebno za ostvarivanje tih ciljeva.
- (152) U skladu sa Zajedničkom političkom izjavom država članica i Komisije od 28. rujna 2011. o dokumentima s objašnjenjima³¹, države članice obvezale su se da će u opravdanim slučajevima uz obavijest o svojim mjerama za prenošenje priložiti jedan ili više dokumenata u kojima se objašnjava veza između sastavnih dijelova direktive i odgovarajućih dijelova nacionalnih instrumenata za prenošenje. U pogledu ove Direktive, zakonodavac smatra opravdanim dostavljanje takvih dokumenata.

DONIJELI SU OVU DIREKTIVU:

Poglavlje I.: Predmet, područje primjene i definicije

Članak 1.

Predmet i područje primjene

1. Ovom se Direktivom utvrđuju pravila za stavljanje u promet, proizvodnju, uvoz, izvoz, opskrbu, distribuciju, farmakovigilanciju, kontrolu i uporabu lijekova za humanu primjenu.
2. Ova Direktiva primjenjuje se na lijekove za humanu primjenu namijenjene stavljanju u promet.
3. Osim na proizvode iz stavka 2. poglavlje XI. primjenjuje se i na polazne materijale, djelatne tvari, pomoćne tvari i međuproizvode.
4. U slučajevima u kojima je proizvod, uzimajući u obzir sve njegove karakteristike, obuhvaćen definicijom „lijeka” i definicijom proizvoda koji je uređen drugim

³⁰ SL L 123, 12.5.2016., str. 1.

³¹ SL C 369, 17.12.2011., str. 14.

zakonodavstvom Unije te ako postoji sukob između ove Direktive i drugog zakonodavstva Unije, prednost imaju odredbe ove Direktive.

5. Direktiva se ne primjenjuje na:
 - (a) lijekove pripravljene u ljekarni prema liječničkom receptu za određenog pacijenta („magistralni pripravak”);
 - (b) lijek pripravljen u ljekarni u skladu s farmakopejom namijenjen neposrednom izdavanju pacijentima određene ljekarne („galenski pripravak”);
 - (c) ispitivani lijek kako je definiran u članku 2. točki 5. Uredbe (EU) 536/2014.
6. Lijekove iz stavka 5. točke (a) u propisno opravdanim slučajevima ljekarna koja opslužuje bolnicu može izraditi unaprijed, na temelju procijenjenih liječničkih recepata u toj bolnici za sljedećih sedam dana.
7. Države članice poduzimaju potrebne mjere kako bi razvile proizvodnju i uporabu lijekova dobivenih iz tvari ljudskog podrijetla koje potječu iz dobrovoljnih neplaćenih darivanja.
8. Ovom Direktivom i svim uredbama na koje se u njoj upućuje ne dovodi se u pitanje primjena nacionalnog zakonodavstva kojim se zabranjuje i ograničava uporaba bilo koje posebne vrste tvari ljudskog podrijetla ili životinjskih stanica, ili prodaja, izdavanje ili uporaba lijekova koji sadržavaju te životinjske stanice ili tvari ljudskog podrijetla, ili se sastoje ili su dobiveni iz njih, na temelju razloga koji nisu uređeni navedenim zakonodavstvom Unije. Države članice obavješćuju Komisiju o dotičnom nacionalnom zakonodavstvu.
9. Odredbe ove Direktive ne utječu na ovlasti tijela država članica u određivanju cijena lijekova ili njihovom uključenju u programe zdravstvenog osiguranja, na temelju zdravstvenih, gospodarskih i socijalnih uvjeta.
10. Ova Direktiva ne utječe na primjenu nacionalnog zakonodavstva kojim se zabranjuje ili ograničava sljedeće:
 - (a) prodaja, izdavanje ili uporaba lijekova kao kontracepcijskih ili abortivnih sredstava;
 - (b) uporaba bilo koje posebne vrste tvari ljudskog podrijetla ili životinjskih stanica na temelju razloga koji nisu uređeni navedenim zakonodavstvom Unije;
 - (c) prodaja, izdavanje ili uporaba lijekova koji sadržavaju te životinjske stanice ili tvari ljudskog podrijetla, ili se sastoje ili su dobiveni iz njih, na temelju razloga koji nisu uređeni zakonodavstvom Unije.

Članak 2.

Lijekovi za naprednu terapiju pripravljeni na temelju bolničkog izuzeća

1. Odstupajući od članka 1. stavka 1., samo ovaj članak primjenjuje se na lijekove za naprednu terapiju koji su pripravljeni nerutinski u skladu sa zahtjevima utvrđenima u stavku 3. i koji se upotrebljavaju u istoj državi članici u bolnici pod isključivom stručnom odgovornošću liječnika kako bi odgovarali pojedinačnom liječničkom receptu za lijek posebno pripravljen za određenog pacijenta („lijekovi za naprednu terapiju pripravljeni na temelju bolničkog izuzeća”).
2. Za proizvodnju lijeka za naprednu terapiju pripravljenog na temelju bolničkog izuzeća potrebno je odobrenje nadležnog tijela države članice („odobrenje za

bolničko izuzeće”). Države članice obavješćuju Agenciju o svakom takvom odobrenju i naknadnim promjenama.

Zahtjev za izdavanje odobrenja za bolničko izuzeće podnosi se nadležnom tijelu države članice u kojoj se bolnica nalazi.

3. Države članice osiguravaju da lijekovi za naprednu terapiju pripravljeni na temelju bolničkog izuzeća ispunjavaju zahtjeve istovjetne onima za dobru proizvođačku praksu i sljedivost za lijekove za naprednu terapiju iz članka 5. odnosno članka 15. Uredbe (EZ) br. 1394/2007³² te zahtjeve farmakovigilancije istovjetne onima koji su propisani na razini Unije u skladu s [revidiranom Uredbom (EZ) br. 726/2004].
4. Države članice osiguravaju da nositelj odobrenja za bolničko izuzeće prikuplja i barem jednom godišnje nadležnom tijelu države članice dostavlja podatke o uporabi, sigurnosti i djelotvornosti lijekova za naprednu terapiju pripravljenih na temelju bolničkog izuzeća. Nadležno tijelo države članice preispituje te podatke i provjerava usklađenost lijekova za naprednu terapiju pripravljenih na temelju bolničkog izuzeća sa zahtjevima iz stavka 3.
5. Ako se odobrenje bolničkog izuzeća ukine zbog pitanja povezanih sa sigurnošću ili djelotvornošću, nadležno tijelo države članice koje je odobrilo bolničko izuzeće o tome obavješćuje Agenciju i nadležna tijela drugih država članica.
6. Nadležno tijelo države članice svake godine Agenciji dostavlja podatke o uporabi, sigurnosti i djelotvornosti lijeka za naprednu terapiju pripravljenog na temelju odobrenja bolničkog izuzeća. Agencija u suradnji s nadležnim tijelima država članica i Komisijom uspostavlja i održava registar tih podataka.
7. Komisija donosi provedbene akte kojima se utvrđuje sljedeće:
 - (a) pojedinosti o zahtjevu za odobrenje bolničkog izuzeća iz stavka 1. drugog podstavka, uključujući dokaze o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijekova za naprednu terapiju pripravljenih na temelju bolničkog izuzeća za odobrenje i naknadne izmjene;
 - (b) format za prikupljanje i dostavljanje podataka iz stavka 4.;
 - (c) načine razmjene znanja među nositeljima odobrenja za bolničko izuzeće unutar iste države članice ili u različitim državama članicama;
 - (d) načine nerutinske pripreme i uporabe lijekova za naprednu terapiju na temelju bolničkog izuzeća.

Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2.

8. Agencija na temelju doprinosa država članica i podataka iz stavka 4. Komisiji dostavlja izvješće o iskustvu stečenom pri izdavanju odobrenja za bolničko izuzeće. Prvo izvješće dostavlja se tri godine nakon [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive], a nakon toga svakih pet godina.

³² Uredba (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007. o lijekovima za naprednu terapiju i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 324, 10.12.2007., str. 1.).

Članak 3.

Iznimke u određenim okolnostima

1. Država članica može, radi odgovora na posebne potrebe, isključiti iz područja primjene ove Direktive lijekove izdane na nepoticanu narudžbu u dobroj vjeri, koji su pripremljeni prema specifikacijama ovlaštenog zdravstvenog djelatnika i namijenjeni su za uporabu kod određenog pacijenta pod njegovom izravnom osobnom odgovornošću. Međutim, u takvom slučaju države članice potiču zdravstvene djelatnike i pacijente da nadležnom tijelu države članice dostavljaju podatke o sigurnosti uporabe takvih lijekova u skladu s člankom 97.

Za proizvode alergena izdane u skladu s ovim stavkom nadležna tijela države članice mogu zatražiti dostavljanje relevantnih informacija u skladu s Prilogom II.

2. Ne dovodeći u pitanje članak 30. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] države članice mogu privremeno odobriti uporabu i distribuciju neodobrenog lijeka kao odgovor na moguće ili potvrđeno širenje patogenih uzročnika bolesti, toksina, kemijskih agensa ili nuklearnog zračenja koji mogu uzrokovati štetu.
3. Države članice osiguravaju da nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, proizvođači i zdravstveni djelatnici ne podliježu građanskopravnoj ili administrativnoj odgovornosti za bilo koje posljedice koje proizlaze iz uporabe lijeka koja nije u skladu s odobrenim terapijskim indikacijama ili uporabe neodobrenog lijeka, kad je takvu uporabu preporučilo ili zatražilo nadležno tijelo zbog mogućeg ili potvrđenog širenja patogenih uzročnika bolesti, toksina, kemijskih agensa ili nuklearnog zračenja koji mogu uzrokovati štetu. Takve odredbe primjenjuju se neovisno o tome je li izdano nacionalno odobrenje za stavljanje lijeka u promet ili odobrenje za stavljanje lijeka u promet prema centraliziranom postupku.
4. Stavak 3. ne utječe na odgovornost za neispravne proizvode, kako je propisana [Direktivom Vijeća 85/374/EEZ³³ – Ured za publikacije, zamijeniti upućivanje novim instrumentom COM(2022) 495 nakon donošenja].

Članak 4.

Definicije

1. Za potrebe ove Direktive, primjenjuju se sljedeće definicije:
 1. „lijevak” znači svaka tvar ili kombinacija tvari koja ispunjava barem jedan od sljedećih uvjeta:
 - (a) svaka tvar ili kombinacija tvari za koju se tvrdi da ima svojstva liječenja ili sprečavanja bolesti ljudi; ili
 - (b) svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze;
 2. „tvar” znači svaka tvar bez obzira na njezino podrijetlo, koja može biti:

³³ Direktiva Vijeća 85/374/EEZ od 25. srpnja 1985. o približavanju zakona i drugih propisa država članica u vezi s odgovornošću za neispravne proizvode (SL L 210, 7.8.1985., str. 29.).

- (a) ljudskog podrijetla, npr. ljudska tkiva i stanice, ljudska krv, ljudske izlučine i proizvodi od ljudske krvi;
 - (b) životinjskog podrijetla, npr. cijele životinje, životinjski organi i njihovi dijelovi, životinjska tkiva i stanice, životinjske izlučine, toksini, ekstrakti, životinjska krv i proizvodi od životinjske krvi;
 - (c) biljnog podrijetla, npr. bilje, uključujući alge, dijelovi bilja, biljne izlučine i eksudati, ekstrakti;
 - (d) kemijskog podrijetla, npr. elementi, prirodni kemijski materijali i kemijski proizvodi dobiveni kemijskom promjenom ili sintezom;
 - (e) mikroorganizam, npr. bakterije, virusi i protozoe;
 - (f) gljiva, uključujući mikrogljive (kvasci);
3. „djelatna tvar” znači bilo koja tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja, kad se koristi u proizvodnji, postaje djelatni sastojak tog lijeka čija je namjena farmakološko, imunološko ili metaboličko djelovanje u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili u svrhu postavljanja dijagnoze;
 4. „polazni materijal” znači svaki materijal iz kojeg se proizvodi ili ekstrahira djelatna tvar;
 5. „pomoćna tvar” znači bilo koji sastojak lijeka koji nije djelatna tvar;
 6. „funkcionalna pomoćna tvar” znači pomoćna tvar koja doprinosi ili poboljšava djelovanje lijeka ili ima pomoćno djelovanje u odnosu na djelatnu tvar, ali sama po sebi nema terapijski doprinos;
 7. „lijek za naprednu terapiju” znači lijek za naprednu terapiju kako je definiran u članku 2. stavku 1. točki (a) Uredbe (EZ) br. 1394/2007;
 8. „proizvod alergena” znači lijek koji je namijenjen otkrivanju ili poticanju određene stečene promjene u imunološkom odgovoru na alergen;
 9. „nadležna tijela” znači Agencija i nadležna tijela država članica;
 10. „Agencija” znači Europska agencija za lijekove;
 11. „neklinički” znači studija ili ispitivanje koje je provedeno *in vitro*, *in silico* ili *in chemico*, ili *in vivo* ispitivanje koje nije provedeno na ljudima, u vezi s istraživanjem sigurnosti i djelotvornosti lijeka. Takvo ispitivanje može uključivati jednostavne i složene testove na ljudskim stanicama, mikrofiziološke sustave, uključujući „organe na čipu”, računalno modeliranje, druge metode ispitivanja koje se ne temelje ili se temelje na ljudskoj biologiji te ispitivanja na životinjama;
 12. „referentni lijek” znači lijek koji je odobren ili je bio odobren u Uniji na temelju članka 5., u skladu s člankom 6.;
 13. „generički lijek” znači lijek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao i referentni lijek;
 14. „biološki lijek” znači lijek čija je djelatna tvar proizvedena ili ekstrahirana iz biološkog izvora i za koji zbog njegove složenosti, karakterizacije i određivanja kakvoće može biti potrebna kombinacija fizikalnih, kemijskih i bioloških ispitivanja, uz strategiju kontrole;

15. „odobrenje za pristup” znači originalni dokument koji potpisuje vlasnik podataka ili njegov zastupnik, u kojem se navodi da nadležna tijela ili Komisija mogu koristiti podatke u korist treće strane za potrebe ove Direktive;
16. „lijevak kombinacija fiksnih doza” znači lijek koji se sastoji od kombinacije djelatnih tvari namijenjen stavljanju u promet kao jedan farmaceutski oblik;
17. „paket s više lijekova” znači paket koji sadržava više od jednog lijeka pod jednim izmišljenim nazivom i namijenjen je za uporabu u liječenju pri čemu se pojedinačni lijekovi u paketu primjenjuju istodobno ili uzastopno u medicinske svrhe;
18. „radiofarmaceutik” znači svaki lijek koji pripremljen za uporabu sadržava jedan ili više radionuklida (radioaktivni izotopi) u medicinske svrhe;
19. „generator radionuklida” znači sustav s nepromjenjivim radionuklidom roditeljem iz kojeg nastaje radionuklid potomak koji se dobiva eluiranjem ili drugom metodom i upotrebljava se u radiofarmaceutiku;
20. „komplet” znači pripravak koji se rekonstituirati ili kombinirati s radionuklidom u gotovi radiofarmaceutik, najčešće neposredno prije primjene;
21. „radionuklidni prekursor” znači bilo koji drugi radionuklid proizveden za radiooznačavanje druge tvari prije primjene;
22. „antimikrobik” znači svaki lijek s izravnim djelovanjem na mikroorganizme koji se upotrebljava za liječenje ili sprečavanje infekcija ili zaraznih bolesti, uključujući antibiotike, antiviralna sredstva i antimikotike;
23. „integralna kombinacija lijeka i medicinskog proizvoda” znači kombinacija lijeka i medicinskog proizvoda kako je definiran Uredbom (EU) 2017/745, pri čemu vrijedi sljedeće:
 - (a) lijek i medicinski proizvod čine cjelovit proizvod i djelovanje lijeka je glavno, a ne pomoćno, u odnosu na djelovanje medicinskog proizvoda, ili
 - (b) lijek je namijenjen za primjenu s pomoću medicinskog proizvoda te se lijek i medicinski proizvod stavljaju u promet tako da čine jedan cjelovit proizvod koji je namijenjen isključivo za uporabu u danoj kombinaciji, pri čemu medicinski proizvod nije namijenjen za višekratnu uporabu.
24. „kombinirani lijek za naprednu terapiju” znači proizvod kako je definiran u članku 2. Uredbe (EZ) br. 1394/2007, uključujući kad kombinirani lijek za naprednu terapiju kao sastavni dio sadržava lijek za gensku terapiju;
25. „lijevak za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom” znači lijek prezentiran u paketu s medicinskim proizvodom ili namijenjen za uporabu s određenim medicinskim proizvodom kako je definiran Uredbom (EU) 2017/745 i naveden u sažetku opisa svojstava lijeka;
26. „kombinacija lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod” znači kombinacija lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod (kako je definiran Uredbom (EU) 2017/745), pri čemu su oba namijenjena za uporabu u danoj kombinaciji u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka;
27. „imunološki lijek” znači:
 - (a) bilo koje cjepivo ili proizvod alergena, ili

- (b) svaki lijek koji se sastoji od toksina ili seruma koji se koriste za stvaranje pasivne imunosti ili dijagnosticiranje imunosnog stanja;
28. „cjepivo” znači svaki lijek namijenjen stvaranju imunosnog odgovora radi prevencije, uključujući profilaksu nakon izlaganja, i liječenja bolesti uzrokovanih zaraznim agensom;
29. „lijek za gensku terapiju” znači lijek, osim cjepiva protiv zaraznih bolesti, koji sadržava ili se sastoji od:
- (a) tvari ili kombinacije tvari koja je namijenjena uređivanju određenih sljedova u genomu domaćina ili koja sadržava ili se sastoji od stanica koje su podvrgnute takvoj promjeni; ili
- (b) rekombinantne ili sintetičke nukleinske kiseline koja se upotrebljava ili primjenjuje na ljudima s ciljem reguliranja, zamjene ili dodavanja genskog slijeda koji ostvaruje svoj učinak transkripcijom ili translacijom prenesenih genetskih materijala ili koja sadržava ili se sastoji od stanica podvrgnutih takvim promjenama;
30. „lijek za terapiju somatskim stanicama” znači biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:
- (a) sadržava ili se sastoji od stanica ili tkiva koja su podvrgnuta znatnoj manipulaciji tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva važna za namijenjenu kliničku uporabu, ili stanica ili tkiva koja nisu namijenjena za iste osnovne funkcije primatelja i davatelja;
- (b) na njemu je naznačeno da sadržava svojstva za, ili se koristi za, ili se daje ljudima za liječenje, prevenciju ili dijagnosticiranje bolesti s pomoću farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog djelovanja njegovih stanica ili tkiva.
- Za potrebe točke (a), manipulacije navedene u Prilogu I. Uredbi (EZ) br. 1394/2007 posebno se ne smatraju značajnim manipulacijama.
31. „lijek dobiven iz tvari ljudskog podrijetla osim lijekova za naprednu terapiju” znači svaki lijek koji sadržava, sastoji se ili je dobiven iz tvari ljudskog podrijetla, kako je definirana u Uredbi [Uredba o tvarima ljudskog podrijetla], osim tkiva i stanica, koji je standardizirane konzistencije i koji se pripravlja:
- (a) metodom koja se sastoji od industrijskog procesa koji uključuje udruživanje darovanih tvari; ili
- (b) postupkom ekstrakcije djelatnog sastojka iz tvari ljudskog podrijetla ili transformacije tvari ljudskog podrijetla izmjenom njezinih inherentnih svojstava;
32. „plan upravljanja rizikom” znači detaljan opis sustava upravljanja rizikom;
33. „procjena rizika za okoliš” znači ocjena rizika za okoliš ili rizika za javno zdravlje kao posljedica uvođenja lijeka u okoliš pri uporabi i odlaganju lijeka te utvrđivanje mjera za sprečavanje, ograničavanje i ublažavanje rizika. Za lijekove s antimikrobnim načinom djelovanja procjena rizika za okoliš obuhvaća i ocjenu rizika za selekciju rezistentnih sojeva u okolišu zbog proizvodnje, uporabe i odlaganje tog lijeka;

34. „antimikrobna rezistencija” znači sposobnost mikroorganizma da preživi ili da raste u prisutnosti određene koncentracije antimikrobne tvari koja je obično dovoljna da inhibira ili ubije taj mikroorganizam;
35. „rizici povezani s uporabom lijeka” znači svaki rizik:
 - (a) povezan s kakvoćom, sigurnošću ili djelotvornošću lijeka s obzirom na zdravlje pacijenata ili javno zdravlje;
 - (b) od neželjenih učinaka lijeka na okoliš;
 - (c) od neželjenih učinaka na javno zdravlje zbog uvođenja lijeka u okoliš, uključujući antimikrobnu rezistenciju;
36. „glavna dokumentacija o djelatnoj tvari” znači dokument koji sadržava detaljan opis proizvodnog postupka, kontrole kakvoće tijekom proizvodnje i validacije postupka koji je proizvođač djelatne tvari sastavio u zasebnom dokumentu;
37. „plan pedijatrijskog istraživanja” znači istraživački i razvojni program kojim se želi osigurati prikupljanje podataka nužnih za utvrđivanje uvjeta u kojima se lijek može odobriti za liječenje pedijatrijske populacije;
38. „pedijatrijska populacija” znači populacija u dobi od rođenja do 18 godina;
39. „liječnički recept” znači liječnički recept koji je propisala stručna osoba koja je za to kvalificirana;
40. „zlouporaba lijekova” znači trajna ili povremena hotimična pretjerana uporaba lijekova koja je praćena štetnim fizičkim ili psihološkim učincima;
41. „omjer koristi i rizika” znači ocjena pozitivnih terapijskih učinaka lijeka u odnosu na rizike iz točke 35. podtočke (a);
42. „predstavnik nositelja odobrenja za stavljanje u promet” znači osoba, obično poznata kao lokalni predstavnik, koju je nositelj odobrenja za stavljanje u promet odredio da ga predstavlja u određenoj državi članici;
43. „uputa o lijeku” znači informacije za korisnike koje su priložene lijeku;
44. „vanjsko pakiranje” znači pakiranje u kojem se nalazi unutarnje pakiranje;
45. „unutarnje pakiranje” znači spremnik ili drugi oblik pakiranja u neposrednom dodiru s lijekom;
46. „označivanje” znači informacije na unutarnjem pakiranju ili vanjskom pakiranju;
47. „naziv lijeka” znači naziv koji može biti ili izmišljeni naziv koji nije moguće zamijeniti za uobičajeni naziv ili uobičajeni odnosno znanstveni naziv popraćen zaštitnim znakom ili nazivom nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
48. „uobičajeni naziv” znači međunarodni nezaštićeni naziv koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija za djelatnu tvar;
49. „jačina lijeka” znači sadržaj djelatnih tvari u lijeku iskazan kvantitativno po jedinici doze, po jedinici volumena ili po jedinici mase u skladu s oblikom doze;
50. „krivotvoreni lijek” znači svaki lijek koji je neistinito prikazan s obzirom na:

- (a) identitet, uključujući pakiranje i označivanje lijeka, njegov naziv ili sastav u pogledu bilo kojeg sastojka, uključujući pomoćne tvari ili jačinu tih sastojaka;
- (b) podrijetlo, uključujući proizvođača, državu proizvodnje i državu podrijetla lijeka ili nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet; ili
- (c) sljedivost, uključujući zapise i dokumente koji se odnose na načine distribucije lijeka.

Ova definicija ne odnosi se na lijek s nenamjernim nedostatcima u kakvoći i ne dovodi u pitanje prava intelektualnog vlasništva.

- 51. „izvanredno stanje u području javnog zdravlja” znači izvanredno stanje u području javnog zdravlja koje je Komisija proglasila na razini Unije na temelju članka 23. stavka 1. Uredbe (EU) 2022/2371 Europskog parlamenta i Vijeća³⁴;
- 52. „subjekt koji ne obavlja gospodarsku djelatnost” znači svaka pravna ili fizička osoba koja ne obavlja gospodarsku djelatnost i koja:
 - (a) nije poduzetnik niti je pod kontrolom poduzetnika; i,
 - (b) nije sklopila sporazum ni s jednim poduzetnikom u pogledu sponzorstva ili sudjelovanja u razvoju lijeka;
- 53. „mikropoduzeća te mala i srednja poduzeća” znači mikropoduzeća te mala i srednja poduzeća kako su definirana u članku 2. Preporuke Komisije 2003/361/EZ³⁵;
- 54. „izmjena” ili „izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet” znači svaka izmjena:
 - (a) sadržaja podataka i dokumenata iz članka 6. stavka 2., članaka od 9. do 14., članka 62. i Priloga I. i II. ovoj Direktivi te članka 6. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]; ili
 - (b) uvjeta odluke o izdavanju odobrenja za stavljanje u promet lijeka, uključujući sažetak opisa svojstava lijeka i sve uvjete, obveze ili ograničenja koja utječu na odobrenje za stavljanje u promet, ili promjene u označivanju ili uputi o lijeku povezane s promjenama sažetka opisa svojstava lijeka;
- 55. „studija sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja” znači svaka studija u vezi s odobrenim lijekom koja se provodi s ciljem identificiranja, karakteriziranja ili kvantificiranja opasnosti za sigurnost, kojom se potvrđuje sigurnosni profil lijeka, ili s ciljem mjerenja učinkovitosti mjera za upravljanje rizikom;
- 56. „farmakovigilancijski sustav” znači sustav koji upotrebljavaju nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i države članice za ispunjavanje zadaća i odgovornosti iz poglavlja IX. i koji je usmjeren na praćenje sigurnosti odobrenih lijekova i otkrivanje promjena u njihovu omjeru koristi i rizika;

³⁴ Uredba (EU) 2022/2371 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. studenoga 2022. o ozbiljnim prekograničnim prijetnjama zdravlju i o stavljanju izvan snage Odluke br. 1082/2013/EU (SL L 314, 6.12.2022., str. 26.).

³⁵ Preporuka Komisije od 6. svibnja 2003. o definiciji mikropoduzeća te malih i srednjih poduzeća (SL L 124, 20.5.2003., str. 36.).

57. „glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu” znači detaljan opis farmakovigilancijskog sustava koji koristi nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pogledu jednog ili više lijekova koji su dobili odobrenje za stavljanje u promet;
58. „sustav upravljanja rizikom” znači skup farmakovigilancijskih aktivnosti i mjera usmjeren na identificiranje, karakteriziranje, prevenciju ili minimizaciju rizika povezanog s lijekom, uključujući ocjenu učinkovitosti tih aktivnosti i mjera;
59. „nuspojava” znači štetna i neželjena reakcija na lijek;
60. „ozbiljna nuspojava” znači nuspojava koja za posljedicu ima smrt ili po život opasno stanje, zahtijeva bolničko liječenje ili produljenje bolničkog liječenja, uzrokuje trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost ili je prirođena anomalija ili prirođena mana;
61. „neočekivana nuspojava” znači svaka nuspojava čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka;
62. „homeopatski lijek” znači lijek pripremljen iz homeopatskih izvora u skladu s homeopatskim postupkom proizvodnje opisanim u Europskoj farmakopeji ili, ako nije u njoj opisan, u drugim farmakopejama koje se trenutačno službeno upotrebljavaju u državama članicama;
63. „tradicionalni biljni lijek” znači biljni lijek koji ispunjava uvjete iz članka 134. stavka 1.;
64. „biljni lijek” znači svaki lijek koji kao djelatne tvari sadrži isključivo jednu ili više biljnih tvari, ili jedan ili više biljnih pripravaka, ili jednu ili više biljnih tvari u kombinaciji s jednim ili više biljnih pripravaka;
65. „biljne tvari” znači sve uglavnom cijele, razlomljene ili rezane biljke, dijelovi biljaka, alge, gljive i lišajevi u neobrađenom, obično suhom ili svježem obliku, a određeni eksudati koji nisu bili podvrgnuti posebnom postupku obrade također se smatraju biljnim tvarima. Biljne tvari su precizno definirane dijelom biljke koji se koristi i botaničkim imenom u skladu s binarnim sustavom (rod, vrsta, podvrsta i autor);
66. „biljni pripravci” znači pripravci dobiveni obradom biljnih tvari postupcima kao što su ekstrakcija, destilacija, tiještenje, frakcioniranje, pročišćavanje, koncentriranje ili fermentacija, uključujući usitnjene biljne tvari ili praškaste biljne tvari, tinkture, ekstrakte, eterična ulja, istisnute sokove i prerađene eksudate;
67. „podudarni tradicionalni biljni lijek” znači tradicionalni biljni lijek s istim djelatnim tvarima, neovisno o upotrijebljenim pomoćnim tvarima, s istom ili sličnom namjenom, jednake jačine i doziranja te jednakog ili sličnog puta primjene kao tradicionalni biljni lijek za koji se podnosi zahtjev;
68. „promet lijekova na veliko” znači sve aktivnosti koje se sastoje od nabave, skladištenja, opskrbe ili izvoza lijekova, bilo naplatno ili besplatno, osim opskrbe javnosti lijekovima. Takve se aktivnosti provode s proizvođačima ili njihovim skladištima, uvoznicima, drugim veleprodajama ili ljekarnicima i osobama koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima u državi članici;

69. „posredovanje lijekovima” znači sve aktivnosti povezane s prodajom ili kupnjom lijekova, osim veleprodaje, koje ne uključuju fizičko rukovanje lijekom i koje se sastoje od neovisnog pregovaranja i pregovaranja u ime druge pravne ili fizičke osobe;
 70. „obveza javne usluge” znači obveza trajnog jamčenja primjerenog izbora lijekova u skladu s potrebama određenog geografskog područja i opskrba traženim lijekovima na tom cijelom području u vrlo kratkom roku.
2. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi izmjene definicija iz stavka 1. točaka od 2. do 6., točke 8., točke 14. i točaka od 16. do 31. s obzirom na tehnički i znanstveni napredak te uzimajući u obzir definicije dogovorene na razini Unije i međunarodnoj razini bez proširenja područja primjene definicija.

Poglavlje II.

Uvjeti za podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema nacionalnom i centraliziranom postupku

ODJELJAK 1.

OPĆE ODREDBE

Članak 5.

Odobrenja za stavljanje u promet

1. Lijek se stavlja u promet u državi članici samo ako su nadležna tijela države članice izdala odobrenje za stavljanje u promet u skladu s poglavljem III. („nacionalno odobrenje za stavljanje u promet”) ili ako je odobrenje za stavljanje u promet izdano u skladu s [revidiranom Uredbom (EZ) br. 726/2004] („odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku”).
2. Nakon izdavanja prvog odobrenja za stavljanje u promet u skladu sa stavkom 1., sve promjene u vezi s lijekom na koje se odnosi odobrenje, kao što su dodatna terapijska indikacija, jačine, farmaceutski oblici, putovi primjene i vrste i veličine pakiranja, te sve izmjene odobrenja za stavljanje u promet također se odobravaju ili se uključuju u prvo odobrenje za stavljanje u promet u skladu sa stavkom 1. Sva ta odobrenja za stavljanje u promet smatraju se dijelom istog globalnog odobrenja za stavljanje u promet, posebno za potrebe zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na temelju članaka od 9. do 12., među ostalim u pogledu isteka razdoblja regulatorne zaštite podataka za zahtjeve u kojima se koristi referentni lijek.

Članak 6.

Opći uvjeti za zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet

1. Za dobivanje odobrenja za stavljanje u promet, dotičnom nadležnom tijelu podnosi se elektronički zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u jedinstvenom formatu. Agencija taj format stavlja na raspolaganje nakon savjetovanja s državama članicama.

2. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet sadržava podatke i dokumentaciju navedene u Prilogu I., koji se podnose u skladu s Prilogom II.
3. Uz dokumente i informacije o rezultatima farmaceutskih i nekliničkih ispitivanja i kliničkih studija iz Priloga I. prilažu se detaljni sažeci u skladu s člankom 7. i potporni neobrađeni podaci.
4. Sustav upravljanja rizikom iz Priloga I. proporcionalan je utvrđenim rizicima i potencijalnim rizicima lijeka te potrebi za podacima o sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja.
5. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji u trenutku stupanja na snagu ove Direktive nije odobren u Uniji i za nove terapijske indikacije, uključujući pedijatrijske indikacije, nove farmaceutske oblike, nove jačine i nove putove primjene odobrenih lijekova koji su zaštićeni svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju [Uredbe (EZ) br. 469/2009 – Ured za publikacije, zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja] ili patentom koji omogućuje izdavanje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti, sadržava jedno od sljedećeg:
 - (a) rezultate svih provedenih studija i pojedinosti o svim informacijama prikupljenima u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja;
 - (b) odluku Agencije kojom se odobrava izuzeće za određeni lijek na temelju članka 75. stavka 1. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004];
 - (c) odluku Agencije kojom se odobrava izuzeće za određenu klasu na temelju članka 75. stavka 2. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004];
 - (d) odluku Agencije kojom se odobrava odgoda na temelju članka 81. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004];
 - (e) odluku Agencije donesenu uz savjetovanje s Komisijom na temelju članka 83. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] o privremenom odstupanju od odredbe iz prethodnih točaka od (a) do (d) u slučaju izvanrednih stanja u području zdravlja.

Dokumentacija dostavljena u skladu s točkama od (a) do (d) kumulativno se odnosi na sve podskupine pedijatrijske populacije.

6. Odredbe stavka 5. ne primjenjuju se na lijekove odobrene na temelju članaka 9., 11. i 13. i članaka od 125. do 141. te lijekove odobrene na temelju članaka 10. i 12. koji nisu zaštićeni svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju [Uredbe (EZ) br. 469/2009 – Ured za publikacije, zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja] ili patentom koji omogućuje izdavanje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti.
7. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mora dokazati da je primijenjeno načelo zamjene, smanjenja i poboljšanja ispitivanja na životinjama u znanstvene svrhe u skladu s Direktivom 2010/63/EU u pogledu svake studije na životinjama provedene radi potkrepljivanja zahtjeva.

Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne provodi ispitivanja na životinjama ako su dostupne znanstveno zadovoljavajuće metode ispitivanja koje ne uključuju ispitivanja na životinjama.

Članak 7.

Provjera stručnjaka

1. Prije dostavljanja detaljnih sažetaka iz članka 6. stavka 3. nadležnim tijelima podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet osigurava da su ih sastavili i potpisali stručnjaci s potrebnim tehničkim ili stručnim kvalifikacijama. Tehničke ili stručne kvalifikacije stručnjaka navode se u kratkom životopisu.
2. Stručnjaci iz stavka 1. obrazlažu svako korištenje znanstvene literature na temelju članka 13. u skladu sa zahtjevima iz Priloga II.

Članak 8.

Lijekovi proizvedeni izvan Unije

Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da:

- (a) nadležna tijela država članica provjeravaju mogu li proizvođači i uvoznici lijekova iz trećih zemalja proizvoditi lijekove u skladu s podacima dostavljenima na temelju Priloga I. ili provoditi kontrole prema metodama opisanim u podacima priloženima zahtjevu u skladu s Prilogom I.;
- (b) nadležna tijela država članica mogu proizvođačima i uvoznicima lijekova iz trećih zemalja u opravdanim slučajevima dopustiti da pojedine faze proizvodnje ili pojedine kontrole iz točke (a) obavljaju treće strane; u takvim slučajevima provjere nadležnih tijela država članica obavljaju se i u objektu kojemu je to povjereno.

ODJELJAK 2.

POSEBNI UVJETI ZA ZAHTJEVE ZA ODOBRENJE ZA STAVLJANJE U PROMET PREMA SKRAĆENOM POSTUPKU

Članak 9.

Zahtjevi koji se odnose na generičke lijekove

1. Odstupajući od članka 6. stavka 2., podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet generičkog lijeka nije obvezan dostaviti rezultate nekliničkih ispitivanja i kliničkih studija nadležnim tijelima ako se dokaže istovjetnost generičkog i referentnog lijeka.
2. Za potrebe dokazivanja istovjetnosti iz stavka 1. podnositelj zahtjeva nadležnim tijelima podnosi studije istovjetnosti ili obrazloženje zašto takve studije nisu provedene te dokazuje da generički lijek ispunjava relevantne kriterije utvrđene u odgovarajućim detaljnim smjernicama.
3. Stavak 1. primjenjuje se i ako referentni lijek nije odobren u državi članici u kojoj je podnesen zahtjev za odobrenje generičkog lijeka. U tom slučaju, podnositelj zahtjeva u zahtjevu navodi državu članicu u kojoj je referentni lijek odobren ili je bio odobren. Na zahtjev nadležnog tijela države članice u kojoj je zahtjev podnesen nadležno tijelo druge države članice obvezno je u roku od mjesec dana dostaviti potvrdu da je referentni lijek odobren ili je bio odobren s podacima o cjelovitom sastavu referentnog lijeka te, ako je potrebno, svu drugu relevantnu dokumentaciju.
Razni oralni farmaceutski oblici s trenutnim otpuštanjem smatraju se istim farmaceutskim oblikom.
4. Različite soli, esteri, eteri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi ili derivati djelatne tvari smatraju se istom djelatnom tvari, osim ako se značajno razlikuju u svojstvima

u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti. U tim slučajevima podnositelj zahtjeva dostavlja dodatne informacije kojima dokazuje da se različite soli, esteri, eteri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi ili derivati djelatne tvari ne razlikuju značajno u pogledu tih svojstava.

5. Ako postoji značajna razlika u svojstvima iz stavka 4., podnositelj zahtjeva dostavlja dodatne informacije kako bi dokazao sigurnost ili djelotvornost različitih soli, estera, etera, izomera, mješavina izomera, kompleksa ili derivata odobrene djelatne tvari referentnog lijeka u zahtjevu u skladu s člankom 10.

Članak 10.

Zahtjevi koji se odnose na hibridne lijekove

U slučajevima u kojima lijek nije obuhvaćen definicijom generičkog lijeka ili ima promijenjenu jačinu, farmaceutski oblik, put primjene ili terapijske indikacije u usporedbi s referentnim lijekom nadležnim tijelima se dostavljaju rezultati odgovarajućih nekliničkih ispitivanja ili kliničkih studija u mjeri u kojoj je to potrebno kako bi se uspostavila znanstvena veza s podacima na kojima se temelji odobrenje za stavljanje u promet referentnog lijeka te dokazao profil sigurnosti i djelotvornosti hibridnog lijeka.

Članak 11.

Zahtjevi koji se odnose na bioslične lijekove

Za biološki lijek koji je sličan referentnom biološkom lijeku („biosličan lijek“) nadležnim tijelima dostavljaju se rezultati odgovarajućih ispitivanja i studija usporedivosti. Vrsta i količina dodatnih podataka koji se moraju dostaviti mora biti u skladu s relevantnim kriterijima iz Priloga II. i povezanim detaljnim smjernicama. Ne prilažu se rezultati ostalih ispitivanja i studija iz dokumentacije o referentnom lijeku.

Članak 12.

Zahtjevi koji se odnose na biohibridne lijekove

U slučajevima u kojima bioslični lijek ima promijenjenu jačinu, farmaceutski oblik, put primjene ili terapijske indikacije u usporedbi s referentnim biološkim lijekom („biohibridni lijek“) nadležnim tijelima se dostavljaju rezultati odgovarajućih nekliničkih ispitivanja ili kliničkih studija u mjeri u kojoj je to potrebno kako bi se uspostavila znanstvena veza s podacima na kojima se temelji odobrenje za stavljanje u promet referentnog biološkog lijeka te dokazao profil sigurnosti ili djelotvornosti biosličnog lijeka.

Članak 13.

Zahtjevi koji se temelje na bibliografskim podacima

U slučajevima u kojima za djelatnu tvar dotičnog lijeka nije odobren ili nije bio odobren referentni lijek, od podnositelja zahtjeva se, odstupajući od članka 6. stavka 2., ne zahtijeva da dostavi rezultate nekliničkih ispitivanja ili kliničkih studija ako podnositelj zahtjeva može dokazati da djelatne tvari lijeka imaju provjerenu medicinsku uporabu u Uniji za istu terapijsku primjenu i put primjene tijekom najmanje deset godina te potvrđenu djelotvornost i prihvatljivu razinu sigurnosti u smislu uvjeta iz Priloga II. U tom se slučaju rezultati ispitivanja zamjenjuju odgovarajućim bibliografskim podacima u obliku znanstvene literature.

Članak 14.

Zahtjevi koji se temelje na suglasnosti

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet nositelj odobrenja za stavljanje u promet može putem odobrenja za pristup dopustiti korištenje sve dokumentacije iz članka 6. stavka 2. u svrhu razmatranja kasnijih zahtjeva koji se odnose na druge lijekove istoga kvalitativnog i kvantitativnog sastava djelatnih tvari i istog farmaceutskog oblika.

ODJELJAK 3.

POSEBNI UVJETI ZA ZAHTJEVE ZA ODREĐENE KATEGORIJE LIJEKOVA

Članak 15.

Lijek kombinacija fiksnih doza, platformске tehnologije i paketi s više lijekova

1. Ako je to opravdano u terapijske svrhe, može se izdati odobrenje za stavljanje u promet lijeka kombinacije fiksnih doza.
2. Ako je to opravdano u terapijske svrhe, odobrenje za stavljanje u promet u iznimnim se okolnostima može izdati za lijek sastavljen od fiksne i varijabilne komponente koja je unaprijed utvrđena kako bi se, prema potrebi, usmjerila na različite varijante zaraznog uzročnika ili, prema potrebi, prilagodila značajkama pojedinog pacijenta ili skupine pacijenata („platformska tehnologija”).

Podnositelj zahtjeva koji namjerava podnijeti zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet takvog lijeka unaprijed traži suglasnost za podnošenje takvog zahtjeva od dotičnog nadležnog tijela.

3. Ako je to opravdano razlozima zaštite javnog zdravlja i ako se djelatne tvari ne mogu kombinirati unutar lijeka kombinacije fiksnih doza, odobrenje za stavljanje u promet u iznimnim se okolnostima može izdati za paket s više lijekova.

Podnositelj zahtjeva koji namjerava podnijeti zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet takvog lijeka unaprijed traži suglasnost za podnošenje tog zahtjeva od dotičnog nadležnog tijela.

Članak 16.

Radiofarmaceutici

1. Odobrenje za stavljanje u promet obvezno je za generatore radionuklida, komplete i radionuklidne prekursore, osim ako se upotrebljavaju kao polazni materijal, djelatna tvar ili međuproizvod radiofarmaceutika za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet na temelju članka 5. stavka 1.
2. Odobrenje za stavljanje u promet nije obvezno za radiofarmaceutik koji u trenutku uporabe pripravlja ustanova ovlaštena u skladu s nacionalnim zakonodavstvom za uporabu takvog radiofarmaceutika u odobrenoj zdravstvenoj ustanovi isključivo iz odobrenih generatora radionuklida, kompleta ili radionuklidnih prekursora prema uputama proizvođača.

Članak 17.

Antimikrobici

1. Ako se zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet odnosi na antimikrobik, uz informacije iz članka 6. zahtjev sadržava i sljedeće:
 - (a) plan upravljanja uporabom antimikrobika kako je naveden u Prilogu I.;
 - (b) opis posebnih zahtjeva za informacije navedenih u članku 69. i Prilogu I.
2. Nadležno tijelo može nametnuti obveze nositelju odobrenja za stavljanje u promet ako smatra da su mjere za ublažavanje rizika sadržane u planu upravljanja uporabom antimikrobika nezadovoljavajuće.
3. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurava da veličina pakiranja antimikrobika odgovara uobičajenom doziranju i trajanju liječenja.

Članak 18.

Integralne kombinacije lijekova i medicinskih proizvoda

1. Za integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dostavlja podatke kojima se utvrđuje sigurna i učinkovita uporaba integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda.

U okviru ocjenjivanja u skladu s člankom 29. integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda nadležna tijela ocjenjuju omjer koristi i rizika integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda uzimajući u obzir prikladnost uporabe lijeka u kombinaciji s medicinskim proizvodom.
2. Relevantni opći zahtjevi sigurnosti i učinkovitosti utvrđeni u Prilogu I. Uredbi (EU) 2017/745 primjenjuju se u pogledu sigurnosti i učinkovitosti medicinskog proizvoda koji je sastavni dio integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda.
3. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda sadržava dokumentaciju kojom se dokazuje usklađenost medicinskog proizvoda, koji je sastavni dio integralne kombinacije, s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti iz stavka 2. u skladu s Prilogom II., uključujući, prema potrebi, izvješće prijavljeno o ocjenjivanju sukladnosti.
4. U svojoj ocjeni dotične integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda nadležna tijela potvrđuju rezultate ocjenjivanja sukladnosti medicinskog proizvoda koji je sastavni dio te integralne kombinacije s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti u skladu s Prilogom I. Uredbi (EU) 2017/745, uključujući, prema potrebi, rezultate ocjenjivanja koje je provelo prijavljeno tijelo.
5. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnog tijela dostavlja sve dodatne informacije koje se odnose na medicinski proizvod i koje su relevantne za ocjenjivanje omjera koristi i rizika integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda iz stavka 1.

Članak 19.

Lijekovi za isključivu uporabu s medicinskim proizvodima

1. Za lijekove za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dostavlja podatke kojima se utvrđuje sigurna i učinkovita uporaba lijeka uzimajući u obzir njegovu uporabu s medicinskim proizvodom.

U okviru ocjenjivanja u skladu s člankom 29. lijeka iz prvog podstavka nadležna tijela ocjenjuju omjer koristi i rizika za lijek uzimajući u obzir uporabu lijeka zajedno s medicinskim proizvodom.

2. Za lijekove za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom medicinski proizvod ispunjava zahtjeve utvrđene u Uredbi (EU) 2017/745.
3. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom sadržava dokumentaciju kojom se podupire sukladnost medicinskog proizvoda s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti iz stavka 2. u skladu s Prilogom II., uključujući, prema potrebi, izvješće prijavljenog tijela o ocjenjivanju sukladnosti.
4. U svojoj ocjeni lijeka iz stavka 1. nadležno tijelo potvrđuje rezultate ocjenjivanja sukladnosti dotičnog medicinskog proizvoda s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti u skladu s Prilogom I. Uredbi (EU) 2017/745, uključujući, prema potrebi, rezultate ocjenjivanja koje je provelo prijavljeno tijelo.
5. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnog tijela dostavlja sve dodatne informacije koje se odnose na taj medicinski proizvod i koje su relevantne za ocjenjivanje omjera koristi i rizika za dotični lijek iz stavka 1. uzimajući u obzir uporabu lijeka s medicinskim proizvodom.
6. Ako djelovanje lijeka nije pomoćno u odnosu na djelovanje medicinskog proizvoda, lijek mora biti u skladu sa zahtjevima ove Direktive i [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] uzimajući u obzir njegovu uporabu s medicinskim proizvodom i ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve iz Uredbe (EU) 2017/745.

U tom slučaju podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnih tijela dostavlja sve dodatne informacije koje se odnose na taj medicinski proizvod, uzimajući u obzir njegovu uporabu s lijekom, i koje su relevantne za praćenje lijeka nakon izdavanja odobrenja, ne dovodeći pritom u pitanje posebne zahtjeve iz [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

Članak 20.

Kombinacije lijekova i proizvoda koji nisu medicinski proizvodi

1. Za kombinacije lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dostavlja podatke kojima se utvrđuje sigurna i učinkovita uporaba kombinacije lijeka i tog drugog proizvoda.
U okviru ocjenjivanja, u skladu s člankom 29., kombinacije lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod nadležno tijelo ocjenjuje omjer koristi i rizika za kombinaciju lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod uzimajući u obzir uporabu lijeka zajedno s tim drugim proizvodom.
2. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnog tijela dostavlja sve dodatne informacije koje se odnose na proizvod koji nije medicinski proizvod i koje su relevantne za ocjenjivanje omjera koristi i rizika za kombinaciju lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod uzimajući u obzir uporabu lijeka s proizvodom iz stavka 1.

ODJELJAK 4.

POSEBNI ZAHTJEVI U POGLEDU DOKUMENTACIJE

Članak 21.

Plan upravljanja rizikom

Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet iz članka 9. i 11. nije obvezan dostaviti plan upravljanja rizikom i njegov sažetak pod uvjetom da za referentni lijek ne postoje dodatne mjere za minimiziranje rizika i pod uvjetom da odobrenje za stavljanje referentnog lijeka u promet nije povučeno prije podnošenja zahtjeva.

Članak 22.

Procjena rizika za okoliš i druge informacije o okolišu

1. Pri pripremi procjene rizika za okoliš koja se dostavlja u skladu s člankom 6. stavkom 2. podnositelj zahtjeva uzima u obzir znanstvene smjernice o procjeni rizika za okoliš za lijekove za humanu primjenu iz stavka 6. ili pravodobno dostavlja obrazloženje za svako odstupanje od znanstvenih smjernica Agenciji ili, prema potrebi, nadležnom tijelu dotične države članice. Ako su dostupne, podnositelj zahtjeva uzima u obzir postojeće procjene rizika za okoliš provedene u skladu s drugim zakonodavstvom Unije.
2. U procjeni rizika za okoliš navodi se je li lijek ili bilo koji od njegovih sastojaka ili drugih sastavnih tvari jedna od sljedećih tvari u skladu s kriterijima iz Priloga I. Uredbi (EZ) br. 1272/2008:
 - (a) postojana, bioakumulativna i toksična tvar (PBT);
 - (b) vrlo postojana i vrlo bioakumulativna tvar (vPvB);
 - (c) postojana, mobilna i toksična tvar (PMT) ili vrlo postojana i vrlo mobilna tvar (vPvM);ili endokrino aktivna tvar.
3. Podnositelj zahtjeva u procjenu rizika za okoliš uključuje i mjere za ublažavanje rizika za sprečavanje ili, ako to nije moguće, ograničavanje emisija onečišćujućih tvari navedenih u Direktivi 2000/60/EZ, Direktivi 2006/118/EZ, Direktivi 2008/105/EZ i Direktivi 2010/75/EU u zrak, vodu i tlo. Podnositelj zahtjeva dostavlja detaljno objašnjenje da su predložene mjere ublažavanja primjerene i dostatne za uklanjanje utvrđenih rizika za okoliš.
4. Procjena rizika za okoliš za antimikrobike uključuje ocjenu rizika za selekciju rezistentnih sojeva u okolišu zbog cijelog proizvodnog lanca opskrbe unutar i izvan Unije, upotrebe i odlaganja antimikrobika uzimajući u obzir, prema potrebi, postojeće međunarodne standarde kojima su utvrđene predviđene koncentracije bez učinka (PNEC) specifične za antibiotike.
5. Agencija sastavlja znanstvene smjernice u skladu s člankom 138. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] kako bi odredila tehničke pojedinosti o zahtjevima za procjenu rizika za okoliš za lijekove za humanu primjenu. O izradi tih znanstvenih smjernica Agencija se prema potrebi savjetuje s Europskom agencijom za kemikalije (ECHA),

Europskom agencijom za sigurnost hrane (EFSA) i Europskom agencijom za okoliš (EEA).

6. Ako se pojave nove informacije povezane s kriterijima procjene iz članka 29. koje bi mogle dovesti do promjene zaključaka procjene rizika za okoliš, nositelj odobrenja za stavljanje u promet bez nepotrebne odgode ažurira procjenu rizika za okoliš dostavljanjem tih novih informacija relevantnim nadležnim tijelima, u skladu s člankom 90. stavkom 2. Ažuriranjem se obuhvaćaju sve relevantne informacije iz praćenja okoliša, uključujući praćenje u skladu s Direktivom 2000/60/EZ, iz studija ekotoksičnosti i iz novih ili ažuriranih procjena rizika u skladu s drugim zakonodavstvom Unije, kako je navedeno u stavku 1., te podaci o izloženosti okoliša.

Za procjenu rizika za okoliš provedenu prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] nadležno tijelo od nositelja odobrenja za stavljanje u promet traži da ažurira procjenu rizika za okoliš ako se pojave informacije koje su nedostajale za lijekove koji bi mogli biti štetni za okoliš.

7. Za lijekove iz članaka od 9. do 12. podnositelj zahtjeva može se pozvati na studije iz procjene rizika za okoliš provedene za referentni lijek.

Članak 23.

Procjena rizika za okoliš za lijekove odobrene prije 30. listopada 2005.

1. Agencija do [Ured za publikacije: unijeti datum = 30 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive], nakon savjetovanja s nadležnim tijelima država članica, Europskom agencijom za kemikalije (ECHA), Europskom agencijom za sigurnost hrane (EFSA) i Europskom agencijom za okoliš (EEA), uspostavlja program za procjene rizika za okoliš koje treba dostaviti u skladu s člankom 22. za lijekove odobrene prije 30. listopada 2005. za koje nije bila provedena procjena rizika za okoliš i koje je Agencija utvrdila kao potencijalno štetne za okoliš u skladu sa stavkom 2.

Agencija taj program stavlja na raspolaganje javnosti.

2. Agencija utvrđuje znanstvene kriterije za utvrđivanje lijekova kao potencijalno štetnih za okoliš te za davanje prioriteta njihovim procjenama rizika za okoliš, primjenom pristupa utemeljenog na riziku. U tu svrhu Agencija može od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatražiti da dostavi relevantne podatke ili informacije.
3. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova navedenih u programu iz stavka 1. Agenciji podnose procjenu rizika za okoliš. Ishod ocjene procjene rizika za okoliš, uključujući podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, Agencija stavlja na raspolaganje javnosti.
4. Ako je u programu iz stavka 1. navedeno više lijekova koji sadržavaju istu djelatnu tvar i za koje se očekuje da predstavljaju isti rizik za okoliš, nadležna tijela država članica ili Agencija potiču nositelje odobrenja za stavljanje u promet da za procjenu rizika za okoliš provedu zajedničke studije kako bi se izbjeglo nepotrebno udvostručivanje podataka i korištenje životinja.

Članak 24.

Sustav monografija procjena rizika za okoliš za podatke o djelatnim tvari iz procjene rizika za okoliš

1. Agencija u suradnji s nadležnim tijelima država članica za odobrene lijekove uspostavlja sustav preispitivanja podataka iz procjena rizika za okoliš na temelju djelatnih tvari („monografije procjena rizika za okoliš”). Monografija procjene rizika za okoliš sadržava sveobuhvatan skup fizikalno-kemijskih podataka, podataka o sudbini u okolišu i podataka o učinku na okoliš utemeljenih na procjeni nadležnog tijela.
2. Uspostava sustava monografija procjena rizika za okoliš temelji se na određivanju prioriteta djelatnih tvari na temelju rizika.
3. Pri izradi monografije procjene rizika za okoliš iz stavka 1. Agencija može od nadležnih tijela država članica i od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatražiti informacije, studije i podatke.
4. Agencija u suradnji s nadležnim tijelima država članica provodi pilot-projekt za dokazivanje koncepta monografija procjena rizika za okoliš koji se treba dovršiti u roku od tri godine nakon stupanja na snagu ove Direktive.
5. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. i na temelju rezultata pilot-projekta za provjeru koncepta iz stavka 4. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem sljedećeg:
 - (a) sadržaja i oblika monografija procjena rizika za okoliš;
 - (b) postupaka za donošenje i ažuriranje monografija procjena rizika za okoliš;
 - (c) postupaka za dostavljanje informacija, studija i podataka iz stavka 3.;
 - (d) kriterija za određivanje prioriteta na temelju rizika za odabir i određivanje prioriteta iz stavka 2.;
 - (e) upotrebe monografija procjena rizika za okoliš u kontekstu novih zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova kao potpore procjenama rizika za okoliš za te lijekove.

Članak 25.

Potvrda o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari

1. Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mogu se, umjesto dostavljanja relevantnih podataka o kemijskoj djelatnoj tvari lijeka koji se zahtijevaju u skladu s Prilogom II., osloniti na glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari, potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koju je izdala Agencija u skladu s ovim člankom („potvrda o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari”) ili potvrdu o tome da je kvaliteta dotične djelatne tvari odgovarajuće kontrolirana relevantnom monografijom Europske farmakopeje.

Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mogu se osloniti na glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari samo ako ne postoji potvrda o istoj glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari.
2. Agencija može izdati potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ako relevantni podaci o dotičnoj djelatnoj tvari nisu već obuhvaćeni monografijom Europske farmakopeje ili potvrdom o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari.

Da bi se dobila potvrda o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari, potrebno je podnijeti zahtjev Agenciji. Podnositelj zahtjeva za potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari mora dokazati da dotična djelatna tvar nije već obuhvaćena

monografijom Europske farmakopeje ili potvrdom o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari. Agencija razmatra zahtjev i u slučaju pozitivnog ishoda izdaje potvrdu koja je valjana u cijeloj Uniji. U slučaju odobrenja za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku, zahtjev za izdavanje potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari može se podnijeti kao dio zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet odgovarajućeg lijeka.

Agencija uspostavlja registar glavnih dokumentacija o djelatnim tvarima i pripadajućih izvješća o ocjeni i potvrda te jamči zaštitu osobnih podataka. Agencija nadležnim tijelima države članice osigurava pristup tom registru.

3. Glavna dokumentacija o djelatnoj tvari i potvrda o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari obuhvaćaju sve informacije o djelatnoj tvari koje se zahtijevaju u Prilogu II.
4. Nositelj potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari je proizvođač djelatne tvari.
5. Nositelj potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ažurira glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari u skladu sa znanstvenim i tehnološkim napretkom te unosi potrebne izmjene kako bi osigurao da se djelatna tvar proizvodi i kontrolira u skladu s općeprihvaćenim znanstvenim metodama.
6. Ako to zatraži Agencija, proizvođač tvari za koju je podnesen zahtjev za izdavanje potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ili nositelj potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari podvrgava se inspekciji kako bi se provjerile informacije sadržane u zahtjevu ili glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ili njihova usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari iz članka 160.

Ako se proizvođač djelatne tvari odbije podvrgnuti takvoj inspekciji, Agencija može suspendirati ili okončati razmatranje zahtjeva za izdavanje potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari.

7. Ako nositelj potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ne ispuni obveze utvrđene u stavcima 5. i 6., Agencija može suspendirati ili povući potvrdu, a nadležna tijela država članica mogu suspendirati ili ukinuti odobrenje za stavljanje u promet lijeka koje se oslanja na tu potvrdu ili poduzeti mjere za zabranu opskrbe lijekom koji se oslanja na tu potvrdu.
8. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka izdanog na temelju potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari i dalje je odgovoran za taj lijek.
9. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem sljedećeg:
 - (a) pravila kojima se uređuje sadržaj i oblik zahtjeva za potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari;
 - (b) pravila za razmatranje zahtjeva za izdavanje potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari i pravila za izdavanje potvrde;
 - (c) pravila za javnu objavu potvrda o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari;
 - (d) pravila za unošenje izmjena u glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari i potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari;
 - (e) pravila o pristupu nadležnih tijela država članica glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari i pripadajućem izvješću o ocjeni;

- (f) pravila o pristupu podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nositelja odobrenja za stavljanje u promet koje se oslanja na potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari i izvješću o ocjeni.

Članak 26.

Dodatna glavna dokumentacija o kakvoći

1. Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mogu se, umjesto dostavljanja odgovarajućih podataka o djelatnoj tvari koja nije kemijska djelatna tvar, ili o drugim tvarima koje su prisutne ili se koriste u proizvodnji lijeka, koji se zahtijevaju u skladu s Prilogom II., osloniti na dodatnu glavnu dokumentaciju o kakvoći, potvrdu o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći koju izdaje Agencija u skladu s ovim člankom („potvrda o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći”) ili potvrdu o tome da je kvaliteta te tvari odgovarajuće kontrolirana relevantnom monografijom Europske farmakopeje.

Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mogu se osloniti na potvrdu o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći samo ako ne postoji potvrda o istoj dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći.

2. Članak 25. stavci od 1. do 5. te stavci 7. i 8. primjenjuju se *mutatis mutandis* i na potvrđivanje dodatne glavne dokumentacije o kakvoći.
3. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem:

- (a) pravila kojima se uređuje sadržaj i oblik zahtjeva za potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari;
- (b) dodatne glavne dokumentacije o kakvoći za koju se može upotrebljavati potvrda kako bi se pružile specifične informacije o kakvoći tvari koja je prisutna ili se upotrebljava u proizvodnji lijeka;
- (c) pravila za razmatranje zahtjeva za objavu potvrda o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći;
- (d) pravila za unošenje izmjena u dodatnu glavnu dokumentaciju o kakvoći i potvrdu;
- (e) pravila o pristupu nadležnih tijela država članica dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći i pripadajućem izvješću o ocjeni;
- (f) pravila o pristupu podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nositelja odobrenja za stavljanje u promet, koji se oslanjaju na potvrdu o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći, dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći i izvješću o ocjeni.

4. Ako to zatraži Agencija, proizvođač tvari koja je prisutna ili se upotrebljava u proizvodnji lijeka za koji je podnesen zahtjev za izdavanje potvrde o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći ili nositelj potvrde o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći podvrgava se inspekciji kako bi se provjerile informacije sadržane u zahtjevu ili glavnoj dokumentaciji o kakvoći.

Ako se proizvođač te tvari odbije podvrgnuti takvoj inspekciji, Agencija može suspendirati ili obustaviti zahtjev za izdavanje potvrde o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći.

Članak 27.

Pomoćne tvari

1. Podnositelj zahtjeva dostavlja informacije o pomoćnim tvarima koje se upotrebljavaju u lijeku u skladu sa zahtjevima utvrđenima u Prilogu II.

Nadležna tijela ispituju pomoćne tvari kao dio lijeka.

2. Boje se u lijekovima upotrebljavaju samo ako su uvrštene na jedan od sljedećih popisa:

- (a) Unijin popis odobrenih prehrambenih aditiva iz tablice 1. u dijelu B Priloga II. Uredbi (EZ) br. 1333/2008 i u skladu su s kriterijima čistoće i specifikacijama utvrđenima u Uredbi Komisije (EU) br. 231/2012;

- (b) popis koji je utvrdila Komisija u skladu sa stavkom 3.

3. Komisija može utvrditi popis boja dopuštenih za uporabu u lijekovima koje nisu uvrštene na Unijin popis odobrenih prehrambenih aditiva.

Komisija prema potrebi na temelju mišljenja Agencije donosi odluku o tome hoće li se dotična boja dodati na popis boja dopuštenih za uporabu u lijekovima iz prvog podstavka.

Boja se može dodati na popis boja dopuštenih za uporabu u lijekovima samo ako je uklonjena s Unijina popisa odobrenih prehrambenih aditiva.

Prema potrebi, popis dopuštenih boja za uporabu u lijekovima uključuje kriterije čistoće, specifikacije ili ograničenja koji se primjenjuju na boje uvrštene na taj popis.

Popis boja koje su dopuštene za uporabu u lijekovima utvrđuje se provedbenim aktima. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2.

4. Ako se boja koja se upotrebljava u lijeku ukloni s Unijina popisa odobrenih prehrambenih aditiva na temelju znanstvenog mišljenja Europske agencije za sigurnost hrane („EFSA”), Agencija na zahtjev Komisije ili na vlastitu inicijativu bez nepotrebne odgode izdaje znanstveno mišljenje u pogledu uporabe dotične boje u lijekovima uzimajući prema potrebi u obzir mišljenje EFSA-e. Mišljenje Agencije donosi Odbor za lijekove za humanu primjenu.

Agencija bez nepotrebne odgode Komisiji šalje svoje znanstveno mišljenje o uporabi boje u lijekovima zajedno s izvješćem o ocjeni.

Komisija na temelju mišljenja Agencije i bez nepotrebne odgode odlučuje može li se dotična boja upotrebljavati u lijekovima i prema potrebi je uvrštava na popis boja dopuštenih za uporabu u lijekovima iz stavka 3.

5. Ako je boja uklonjena s Unijina popisa odobrenih prehrambenih aditiva iz razloga koji ne zahtijevaju mišljenje EFSA-e, Komisija odlučuje o uporabi dotične boje u lijekovima i prema potrebi je uvrštava na popis boja dopuštenih za uporabu u lijekovima iz stavka 3. Komisija u tim slučajevima može zatražiti mišljenje Agencije.
6. Boja koja je uklonjena s Unijina popisa odobrenih prehrambenih aditiva može se i dalje upotrebljavati kao boja u lijekovima dok Komisija ne donese odluku o tome hoće li se boja uvrstiti na popis boja dopuštenih za uporabu u lijekovima u skladu sa stavkom 3.

7. Stavci od 2. do 6. primjenjuju se i na boje koje se upotrebljavaju u veterinarskim lijekovima kako su definirani u članku 4. stavku 1. Uredbe (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća³⁶.

ODJELJAK 5.

PRILAGOĐENI ZAHTJEVI U POGLEDU DOKUMENTACIJE

Članak 28.

Prilagođeni okviri zbog svojstava lijeka ili metoda svojstvenih lijeku

1. Lijekovi navedeni u Prilogu VII. podliježu određenim znanstvenim ili regulatornim zahtjevima zbog svojstava lijeka ili metoda svojstvenih lijeku ako:
 - (a) lijek ili kategoriju lijekova nije moguće primjereno ocijeniti na temelju primjenjivih zahtjeva zbog znanstvenih ili regulatornih izazova koji proizlaze iz svojstava lijeka ili metoda svojstvenih lijeku; i
 - (b) svojstva ili metode pozitivno utječu na kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijeka ili kategorije lijekova ili u velikoj mjeri doprinose pristupu pacijenata lijeku ili njezi bolesnika.
2. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi izmjene Priloga VII. kako bi se u obzir uzeo znanstveni i tehnički napredak.
3. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem:
 - (a) detaljnih pravila za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nadzor lijekova iz stavka 1.;
 - (b) tehničke dokumentacije koju podnositelji zahtjeva trebaju dostaviti za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova iz stavka 1.
4. Detaljna pravila iz stavka 3. točke (a) razmjerna su uključenom riziku i utjecaju. Mogu uključivati prilagodbu, postroženje ili odgodu zahtjeva ili izuzeće od njih. Sva izuzeća ili odgode ograničeni su na ono što je nužno potrebno, razmjerno i propisno opravdano na temelju svojstava lijeka ili metoda svojstvenih lijeku te se redovito preispituju i ocjenjuju. Osim detaljnih pravila iz stavka 3. točke (a) primjenjuju se sva druga pravila utvrđena u ovoj Direktivi.
5. Do donošenja detaljnih pravila za posebne lijekove navedene u Prilogu VII. na temelju stavka 3., zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet tog lijeka može se podnijeti u skladu s člankom 6. stavkom 2.
6. Pri donošenju delegiranih akata iz ovog članka Komisija uzima u obzir sve dostupne informacije koje proizlaze iz regulatornog sigurnog testnog okruženja uspostavljenog u skladu s člankom 115. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

³⁶ Uredba (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća od 11. prosinca 2018. o veterinarskim lijekovima i stavljanju izvan snage Direktive 2001/82/EZ.

Poglavlje III.

Postupci za izdavanje nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

ODJELJAK 1.

OPĆE ODREDBE

Članak 29.

Razmatranje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet

1. U svrhu razmatranja zahtjeva podnesenog u skladu s člankom 6. i člancima od 9. do 14. nadležno tijelo države članice:
 - (a) provjerava jesu li podaci i dokumentacija dostavljeni uz zahtjev u skladu s člankom 6. i člancima od 9. do 14. („potvrđivanje valjanosti”) i ispituje jesu li ispunjeni uvjeti za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet utvrđeni u člancima od 43. do 45.;
 - (b) može lijek, njegov polazni materijal i njegove sastojke te prema potrebi njegove međuproizvode ili druge komponente, dati na ispitivanje službenom laboratoriju za kontrolu lijekova ili laboratoriju koji je država članica odredila za tu svrhu kako bi utvrdio da su metode kontrole koje proizvođač primjenjuje i koje je opisao u podacima priloženima zahtjevu u skladu s Prilogom I. zadovoljavajuće;
 - (c) može, prema potrebi, zatražiti od podnositelja zahtjeva da dopuni podatke priložene uz zahtjev u skladu sa stavkama navedenima u članku 6. i člancima od 9. do 14.;
 - (d) može razmotriti i donijeti odluku na temelju dodatnih dostupnih dokaza, neovisno o podacima koje je dostavio podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
2. Ako nadležno tijelo države članice iskoristi mogućnost iz prvog podstavka točke (c), rokovi utvrđeni u članku 30. suspendiraju se do dostave traženih dopunskih informacija ili do isteka roka koji je podnositelju zahtjeva određen za davanje usmenih ili pisanih objašnjenja.
3. Ako nadležno tijelo države članice smatra da je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet nepotpun ili da sadržava bitne nedostatke koji mogu onemogućiti ocjenu lijeka, o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva i određuje rok za dostavu informacija i dokumentacije koji nedostaju. Ako podnositelj zahtjeva u određenom roku ne dostavi informacije i dokumentaciju koji nedostaju, smatra se da je zahtjev povučen.
4. U slučajevima kada nakon razmatranja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo države članice smatra da kvaliteta ili zrelost dostavljenih podataka nisu dovoljne za dovršetak razmatranja zahtjeva, razmatranje se može završiti u roku od 90 dana od potvrđivanja valjanosti zahtjeva.

Nadležno tijelo države članice sastavlja pisani sažetak s opisom nedostataka. Na temelju toga nadležno tijelo države članice o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva

i određuje rok za uklanjanje nedostataka. Zahtjev se suspendira dok podnositelj zahtjeva ne ukloni nedostatke. Ako podnositelj zahtjeva nedostatke ne ukloni u roku koji je odredilo nadležno tijelo države članice, smatra se da je zahtjev povučen.

Članak 30.

Trajanje razmatranja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet

Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da se postupak izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet provede u roku od najviše 180 dana od podnošenja valjanog zahtjeva od datuma potvrđivanja valjanosti zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 31.

Vrste postupaka izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet

Nacionalna odobrenja za stavljanje u promet mogu se izdati u skladu s postupcima utvrđenima u članku 32. („isključivo nacionalni postupak izdavanja odobrenja za stavljanje u promet”), člancima 33. i 34. („decentralizirani postupak izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet”) ili člancima 35. i 36. („postupak uzajamnog priznavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet”).

ODJELJAK 2.

ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET KOJA SU VALJANA U JEDNOJ DRŽAVI ČLANICI

Članak 32.

Isključivo nacionalni postupak izdavanja odobrenja za stavljanje u promet

1. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 6. stavkom 2. prema isključivo nacionalnom postupku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet podnosi se nadležnom tijelu u državi članici u kojoj se odobrenje za stavljanje u promet primjenjuje.
2. Nadležno tijelo u dotičnoj državi članici razmatra zahtjev u skladu s člancima 29. i 30. i izdaje odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člancima od 43. do 45. i primjenjivim nacionalnim odredbama.
3. Odobrenje za stavljanje u promet izdano prema isključivo nacionalnom postupku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet važeće je samo u državi članici nadležnog tijela koje ga je izdalo.

ODJELJAK 3.

ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET KOJA SU VAŽEĆA U VIŠE DRŽAVA ČLANICA

Članak 33.

Područje primjene decentraliziranog postupka izdavanja nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

1. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema decentraliziranom postupku izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet u više država članica za isti lijek podnosi se nadležnim tijelima u državama članicama u kojima se odobrenje za stavljanje u promet primjenjuje.
2. Nadležna tijela u dotičnoj državi članici razmatraju zahtjeve u skladu s člancima 29., 30. i 34. i izdaju odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člancima od 43. do 45.
3. Ako nadležno tijelo države članice utvrdi da nadležno tijelo u drugoj državi članici razmatra drugi zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet istog lijeka, nadležna tijela dotičnih država članica odbijaju razmotriti zahtjev i obavješćuju podnositelja zahtjeva da se primjenjuju odredbe iz članaka 35. i 36.
4. Ako su nadležna tijela država članica obaviještena da je druga država članica odobrila lijek za koji je u dotičnoj državi članici podnesen zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, ona taj zahtjev odbacuju osim ako je podnesen u skladu s člancima 35. i 36.
5. Odobrenja za stavljanje u promet izdana prema decentraliziranom postupku izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet važeća su samo u državama članicama nadležnog tijela koje ih je izdalo.

Članak 34.

Decentralizirani postupak izdavanja nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

1. Za potrebe dobivanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet lijeka u više država članica za isti lijek prema decentraliziranom postupku izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet podnositelj zahtjeva podnosi zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na temelju istovjetne dokumentacije nadležnom tijelu države članice koju je podnositelj zahtjeva odabrao da sastavlja ta izvješća o ocjeni lijeka u skladu s člankom 43. stavkom 5. i postupa u skladu s ovim odjeljkom („referentna država članica za decentralizirani postupak”), te nadležnim tijelima u drugim dotičnim državama članicama.
2. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet sadržava:
 - (a) podatke i dokumentaciju iz članka 6., članaka od 9. do 14. i članka 62.;
 - (b) popis država članica na koje se zahtjev odnosi.
3. U trenutku podnošenja zahtjeva podnositelj zahtjeva o svojem zahtjevu obavješćuje sva nadležna tijela svih država članica. Nadležno tijelo pojedine države članice može iz opravdanih razloga zaštite javnog zdravlja zatražiti uključivanje u postupak te o svojem zahtjevu obavješćuje podnositelja zahtjeva i nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak u roku od 30 dana od datuma podnošenja zahtjeva. Podnositelj zahtjeva bez nepotrebne odgode dostavlja zahtjev nadležnim tijelima država članica koje se uključuju u postupak.
4. U slučajevima kada nakon razmatranja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak smatra da kvaliteta ili zrelost dostavljenih podataka nisu dovoljne za dovršetak razmatranja zahtjeva, razmatranje se može završiti u roku od 90 dana od potvrđivanja valjanosti zahtjeva.

Nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak sastavlja pisani sažetak s opisom nedostataka. Na temelju toga nadležno tijelo referentne države

članice za decentralizirani postupak o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva i nadležna tijela dotičnih država članica te određuje rok za uklanjanje nedostataka. Zahtjev se suspendira dok podnositelj zahtjeva ne ukloni nedostatke. Ako podnositelj zahtjeva nedostatke ne ukloni u roku koji je odredilo nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak, smatra se da je zahtjev povučen.

Nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak o tome obavješćuje nadležna tijela dotičnih država članica i podnositelja zahtjeva.

5. U roku od 120 dana od potvrđivanja valjanosti zahtjeva nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak sastavlja izvješće o ocjeni, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku te ih šalje dotičnim državama članicama i podnositelju zahtjeva.
6. U roku od 60 dana od dana primitka izvješća o ocjeni nadležna tijela dotičnih država članica odobravaju izvješće o ocjeni, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku te o tome obavješćuju nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak. Nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak bilježi dogovor svih strana, zaključuje postupak i o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva.
7. U roku od 30 dana od potvrđivanja dogovora nadležna tijela svih dotičnih država članica u kojima je podnesen zahtjev u skladu sa stavkom 1. donose odluku na temelju članaka od 43. do 45. i u skladu s odobrenim izvješćem o ocjeni, sažetkom opisa svojstava lijeka i označivanjem i uputom o lijeku.

ODJELJAK 4.

UZAJAMNO PRIZNAVANJE NACIONALNIH ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Članak 35.

Područje primjene postupka uzajamnog priznavanja nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema postupku uzajamnog priznavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet izdanog na temelju članaka od 43. do 45. i u skladu s člankom 32. podnosi se nadležnim tijelima drugih država članica u skladu s postupkom utvrđenim u članku 36.

Članak 36.

Postupak uzajamnog priznavanja nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

1. Zahtjev za uzajamno priznavanje odobrenja za stavljanje u promet izdanog na temelju članaka od 43. do 45. i u skladu s člankom 32. u više država članica za isti lijek podnosi se nadležnom tijelu države članice koja je izdala odobrenje za stavljanje u promet („referentna država članica za postupak uzajamnog priznavanja”) i nadležnim tijelima dotičnih država članica u kojima podnositelj zahtjeva želi dobiti nacionalno odobrenje za stavljanje u promet.
2. Zahtjev treba sadržavati popis država članica na koje se zahtjev odnosi.

3. Nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja odbija zahtjev za uzajamno priznavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet tijekom razdoblja od godine dana od izdavanja tog odobrenja za stavljanje u promet osim ako nadležno tijelo države članice obavijesti nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja o svojem interesu za taj lijek.
4. U trenutku podnošenja zahtjeva podnositelj zahtjeva o svojem zahtjevu obavješćuje nadležna tijela svih država članica. Nadležno tijelo države članice može iz opravdanih razloga zaštite javnog zdravlja zatražiti uključivanje u postupak te o svojem zahtjevu obavješćuje podnositelja zahtjeva i nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja u roku od 30 dana od datuma podnošenja zahtjeva. Podnositelj zahtjeva bez nepotrebne odgode dostavlja zahtjev nadležnim tijelima država članica koje se uključuju u postupak.
5. Ako nadležna tijela dotičnih država članica to zatraže, nositelj odobrenja za stavljanje u promet zahtjeva od nadležnog tijela referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja da ažurira izvješće o ocjeni lijeka na koji se zahtjev odnosi. U tom slučaju referentna država članica ažurira izvješće o ocjeni u roku od 90 dana od potvrđivanja valjanosti zahtjeva. Ako nadležna tijela dotičnih država članica ne zatraže ažuriranje izvješća o ocjeni, referentna država članica dostavlja izvješće o ocjeni u roku od 30 dana.
6. U roku od 60 dana od dana primitka izvješća o ocjeni nadležna tijela dotične države članice odobravaju izvješće o ocjeni, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku te o tome obavješćuju nadležno tijelo referentne države članice.
7. Nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja bilježi dogovor svih strana, zaključuje postupak i o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva. Izvješće o ocjeni zajedno sa sažetkom opisa svojstava lijeka, označivanjem i uputom o lijeku koje je odobrilo nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja šalje se dotičnim državama članicama i podnositelju zahtjeva.
8. U roku od 30 dana od potvrđivanja dogovora nadležna tijela svih dotičnih država članica u kojima je podnesen zahtjev u skladu sa stavkom 1. donose odluku na temelju članaka od 43. do 45. u skladu s odobrenim izvješćem o ocjeni, sažetkom opisa svojstava lijeka i označivanjem i uputom o lijeku.

ODJELJAK 5.

KOORDINACIJA NACIONALNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Članak 37.

Koordinacijska skupina za decentralizirani postupak i postupak uzajamnog priznavanja

1. Osniva se koordinacijska skupina za decentralizirani postupak i postupak uzajamnog priznavanja („koordinacijska skupina”) u sljedeće svrhe:
 - (a) proučavanje svih pitanja povezanih s nacionalnim odobrenjem za stavljanje lijeka u promet u dvije ili više država članica u skladu s postupcima iz odjeljaka 3., 4. i 5. ovog poglavlja i člankom 95.;

- (b) proučavanje pitanja povezanih s farmakovigilancijom lijekova obuhvaćenih nacionalnim odobrenjima za stavljanje u promet u skladu s člancima 108., 110., 112., 116. i 121.;
- (c) proučavanje pitanja povezanih s izmjenama nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 93. stavkom 1.

U ispunjavanju svojih farmakovigilancijskih zadaća razmatranih u prvom podstavku točki (b), uključujući odobravanje sustava za upravljanje rizikom i praćenje njihove djelotvornosti, koordinacijska skupina oslanja se na znanstvenu procjenu i preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije iz članka 149. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

- 2. Koordinacijska skupina je sastavljena od jednog predstavnika svake države članice imenovanog na razdoblje od tri godine koje se može produljiti. Države članice mogu imenovati privremenog člana na razdoblje od tri godine koje se može produljiti. Članove koordinacijske skupine mogu pratiti stručnjaci.

Članovi koordinacijske skupine i stručnjaci se u obavljanju svojih zadaća oslanjaju na znanstvene i regulatorne resurse koji su na raspolaganju nadležnim tijelima država članica. Svako nadležno tijelo države članice nadzire razinu stručnosti provedenog ocjenjivanja i olakšava obavljanje aktivnosti imenovanih članova koordinacijske skupine i stručnjaka.

Članak 147. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] primjenjuje se na koordinacijsku skupinu u pogledu transparentnosti i neovisnosti njenih članova.

- 3. Agencija će osigurati tajništvo za ovu koordinacijsku skupinu. Koordinacijska skupina sastavlja poslovnik, koji stupa na snagu nakon davanja povoljnog mišljenja Komisije. Poslovnik se stavlja na raspolaganje javnosti.
- 4. Izvršni direktor Agencije ili predstavnik izvršnog direktora i predstavnici Komisije imaju pravo prisustvovati svim sastancima koordinacijske skupine.
- 5. Članovi koordinacijske skupine osiguravaju postojanje odgovarajuće koordinacije između zadaća te skupine i rada nadležnih tijela država članica, uključujući savjetodavna tijela uključena u izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
- 6. Osim ako je drukčije predviđeno u ovoj Direktivi, u okviru koordinacijske skupine svi predstavnici država članica nastoje poduzeti sve da konsenzusom postignu stav o mjerama koje treba poduzeti. Ako se takav konsenzus ne može postići, prevladava stav većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini.
- 7. Od članova koordinacijske skupine će se zahtijevati, čak i nakon prestanka njihovih dužnosti, da ne otkrivaju informacije na koje se odnosi obveza poslovne tajne.

Članak 38.

Različita stajališta država članica u decentraliziranom postupku ili postupku uzajamnog priznavanja

- 1. Ako na kraju razdoblja utvrđenog u članku 34. stavku 6. ili članku 36. stavku 6. postoji neslaganje između država članica o tome može li se izdati odobrenje za stavljanje u promet zbog mogućeg ozbiljnog rizika za javno zdravlje, dotična država članica koja se ne slaže detaljno objašnjava točke neslaganja i razloge svojeg stajališta referentnoj državi članici, drugim dotičnim državama članicama i

podnositelju zahtjeva. Točke neslaganja dostavljaju se koordinacijskoj skupini bez nepotrebne odgode.

2. Smjernice koje će Komisija donijeti definiraju mogući ozbiljan rizik za zdravlje ljudi.
3. U okviru koordinacijske skupine sve dotične države članice koje se ne slažu nastoje poduzeti sve kako bi postigle dogovor o mjerama koje treba poduzeti. Podnositelju zahtjeva omogućuje se da iznese svoje obrazloženje pismenim ili usmenim putem. Ako u roku od 60 dana od dana priopćavanja razloga neslaganja države članice postignu dogovor konsenzusom, referentna država članica bilježi dogovor, zaključuje postupak i o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva. Primjenjuje se postupak utvrđen u članku 34. stavku 7. ili članku 36. stavku 8.
4. Ako se u roku od 60 dana iz stavka 3. ne može postići dogovor konsenzusom, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini prosljeđuje se Komisiji, koja primjenjuje postupak iz članaka 41. i 42.
5. U slučajevima iz stavka 4. države članice koje su odobrile izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku referentne države članice mogu, na zahtjev podnositelja zahtjeva, odobriti lijek bez čekanja na ishod postupka predviđenog člankom 41. U tom se slučaju izdanim nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet ne dovodi u pitanje ishod tog postupka.

Članak 39.

Postupak upućivanja za različite odluke država članica

Ako su zahtjevi za izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet za određeni lijek podneseni u skladu s člankom 6. i člancima od 9. do 14. i ako su države članice donijele različite odluke o nacionalnom odobrenju za stavljanje u promet, njegovoj izmjeni, suspenziji ili ukidanju ili sažetku opisa svojstava lijeka, nadležno tijelo države članice, Komisija ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet mogu uputiti predmet Odboru za lijekove za humanu primjenu radi primjene postupka iz članaka 41. i 42.

Članak 40.

Usklađivanje sažetka opisa svojstava lijeka

1. Kako bi se potaklo usklađivanje nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet lijekova u cijeloj Uniji, nadležna tijela država članica svake godine koordinacijskoj skupini iz članka 37. šalju popis lijekova za koje je potrebno sastaviti usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka.
2. Koordinacijska skupina utvrđuje popis lijekova za koje treba sastaviti usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka uzimajući u obzir prijedloge nadležnih tijela svih država članica i taj popis dostavlja Komisiji.
3. Komisija ili nadležno tijelo države članice, u dogovoru s Agencijom i uzimajući u obzir stajališta zainteresiranih strana, mogu uputiti predmet koji se odnosi na usklađivanje sažetka opisa svojstava tih lijekova Odboru za lijekove za humanu primjenu radi primjene postupka iz članaka 41. i 42.

Članak 41.

Znanstvena ocjena Odbora za lijekove za humanu primjenu u okviru postupka upućivanja

1. Pri upućivanju na postupak utvrđen u ovom članku Odbor za lijekove za humanu primjenu iz članka 148. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] razmatra dotični predmet i izdaje obrazloženo mišljenje u roku od 60 dana od dana kada mu je predmet upućen.

Međutim, u predmetima koji su mu podneseni u skladu s člancima 39., 40. i 95. Odbor za lijekove za humanu primjenu može produljiti to razdoblje za najviše 90 dana.

Na prijedlog svojeg predsjednika Odbor za lijekove za humanu primjenu može se dogovoriti o kraćem roku.

2. Za potrebe razmatranja predmeta Odbor za lijekove za humanu primjenu imenuje jednog od svojih članova kao izvjestitelja. Odbor može imenovati i pojedinačne stručnjake radi savjetovanja o određenim pitanjima. Pri imenovanju stručnjaka Odbor za lijekove za humanu primjenu određuje njihove zadaće i rokove za izvršenje tih zadaća.
3. Prije davanja svojeg mišljenja Odbor za lijekove za humanu primjenu omogućuje podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet da u roku koji odredi Odbor dostavi pisana ili usmena obrazloženja.

Uz mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu prilaže se sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku.

Ako to bude potrebno, Odbor za lijekove za humanu primjenu može pozvati drugu osobu da dostavi informacije o predmetu koji mu je upućen ili razmotriti mogućnost javnog saslušanja.

Agencija će, u suradnji sa zainteresiranim stranama donijeti Poslovnik za organizaciju i provođenje javnih saslušanja u skladu s člankom 163. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

Odbor za lijekove za humanu primjenu može suspendirati rokove iz stavka 1. kako bi podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet omogućio da pripreme obrazloženja.

4. Agencija bez nepotrebne odgode obavješćuje podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ako Odbor za lijekove za humanu primjenu smatra da:
 - (a) zahtjev ne ispunjava kriterije za odobrenje za stavljanje u promet;
 - (b) sažetak opisa svojstava lijeka koji je predložio podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu s člankom 62. treba izmijeniti;
 - (c) odobrenje za stavljanje u promet treba izdati pod određenim uvjetima koji se smatraju bitnima za sigurnu i učinkovitu uporabu lijeka, uključujući farmakovigilanciju;
 - (d) odobrenje za stavljanje u promet treba suspendirati, izmijeniti ili ukinuti;
 - (e) lijek ispunjava uvjete utvrđene u članku 83. za lijekove kojima se odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu.

U roku od 12 dana od dana primitka mišljenja, podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet može pisanim putem obavijestiti Agenciju o namjeri da zatraži ponovno razmatranje mišljenja. U tom slučaju, Agenciji u roku od 60 dana od primitka mišljenja šalje detaljno obrazloženje za taj zahtjev.

U roku od 60 dana od primitka obrazloženja tog zahtjeva Odbor za lijekove za humanu primjenu preispituje svoje mišljenje u skladu s člankom 12. stavkom 2. četvrtim podstavkom [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]. Obrazloženje zaključka donesenog nakon preispitivanja prilaže se izvješću o ocjeni iz članka 12. stavka 2. trećeg podstavka [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

5. U roku od 12 dana od dana njegova donošenja Agencija šalje završno mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu nadležnim tijelima država članica, Komisiji i podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet, zajedno s izvješćem u kojem se opisuje ocjena lijeka i navodi obrazloženje za njegove zaključke.

U slučaju mišljenja u korist izdavanja ili zadržavanja odobrenja za stavljanje dotičnog lijeka u promet, završnom mišljenju prilažu se sljedeći dokumenti:

- (a) sažetak opisa svojstava lijeka iz članka 62.;
- (b) pojedinosti o svim uvjetima koji utječu na odobrenje za stavljanje u promet u smislu stavka 4. prvog podstavka točke (c);
- (c) pojedinosti o preporučenim uvjetima ili ograničenjima u pogledu sigurne i učinkovite uporabe lijeka;
- (d) označivanje i uputa o lijeku.

Članak 42.

Odluka Komisije

1. U roku od 12 dana od primitka mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu Komisija Stalnom odboru za lijekove za humanu primjenu iz članka 214. stavka 1. dostavlja nacrt odluke o zahtjevu na temelju zahtjeva iz ove Direktive.

U opravdanim slučajevima Komisija može vratiti mišljenje Agenciji na daljnje razmatranje.

Ako se u nacrtu odluke predviđa izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, nacrt mora sadržavati ili upućivati na dokumente iz članka 41. stavka 5. drugog podstavka.

Ako se nacrt odluke razlikuje od mišljenja Agencije, Komisija dostavlja detaljno obrazloženje razloga tih razlika.

Komisija nacrt odluke dostavlja nadležnim tijelima država članica i podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

2. Komisija putem provedbenih akata donosi konačnu odluku u roku od 12 dana od primitka mišljenja Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu.

Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavaka 2. i 3.

3. Ako država članica potakne važna nova pitanja znanstvene ili tehničke prirode koja nisu razmotrena u mišljenju koje je dala Agencija, Komisija zahtjev može vratiti

Agenciji na daljnje razmatranje. U tom se slučaju nakon primitka odgovora Agencije iznova pokreću postupci utvrđeni u stavcima 1. i 2.

4. Odluka iz stavka 2. upućuje se svim državama članicama i šalje na znanje podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet. Dotične države članice i referentna država članica donose odluku o izdavanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet ili izmjeni uvjeta odobrenja radi usklađivanja s odlukom iz stavka 2. u roku od 30 dana od dana dostave obavijesti o odluci. U odluci o izdavanju, suspenziji, ukidanju ili izmjeni odobrenja za stavljanje u promet države članice upućuju na odluku donesenu na temelju stavka 2. Države članice o tome obavješćuju Agenciju.
5. Ako područje primjene postupka pokrenutog na temelju članka 95. uključuje lijekove obuhvaćene odobrenjem za stavljanje u promet izdanom prema centraliziranom postupku na temelju članka 95. stavka 2. trećeg podstavka, Komisija prema potrebi donosi odluke o izmjeni, suspenziji ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet ili o odbijanju obnove dotičnih odobrenja za stavljanje u promet u skladu s ovim člankom.

ODJELJAK 6.

REZULTATI RAZMATRANJA ZAHTJEVA ZA IZDAVANJE NACIONALNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Članak 43.

Izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet

1. Kada nadležno tijelo države članice izda nacionalno odobrenje za stavljanje u promet, ono obavješćuje podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet o sažetku opisa svojstava lijeka, uputi o lijeku, označivanju i svim uvjetima utvrđenima u skladu s člancima 44. i 45. te o svim rokovima za ispunjenje tih uvjeta.
2. Nadležna tijela država članica poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurala usklađenost informacija u sažetku opisa svojstava lijeka s informacijama prihvaćenima u postupku izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet ili naknadno.
3. Nadležna tijela država članica bez nepotrebne odgode javno objavljuju nacionalno odobrenje za stavljanje u promet zajedno sa sažetkom opisa svojstava proizvoda, uputom o lijeku i svim uvjetima utvrđenima u skladu s člancima 44. i 45. te sve obveze koje su naknadno određene u skladu s člankom 87., zajedno sa svim rokovima za ispunjenje tih uvjeta i obveza za svaki lijek koji su odobrila.
4. Nadležno tijelo države članice može razmotriti i donijeti odluku na temelju dodatnih dostupnih dokaza, neovisno o podacima koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet. Na temelju toga ažurira se sažetak opisa svojstava lijeka ako dodatni dokazi utječu na omjer koristi i rizika lijeka.
5. Nadležna tijela država članica sastavljaju izvješće o ocjeni i komentare na dokumentaciju u pogledu rezultata farmaceutskih i nekliničkih ispitivanja, kliničkih studija, sustava upravljanja rizikom, procjene rizika za okoliš i farmakovigilancijskog sustava za dotični lijek.

6. Nadležna tijela država članica bez nepotrebne odgode i nakon brisanja svih poslovno povjerljivih informacija na raspolaganje javnosti stavljaju izvješće o ocjeni, zajedno s razlozima za svoje mišljenje. Obrazloženje se dostavlja zasebno za svaku terapijsku indikaciju za koju je podnesen zahtjev.
7. Javno izvješće o ocjeni iz stavka 5. uključuje sažetak napisan tako da je razumljiv javnosti. Sažetak će sadržavati posebno dio koji se odnosi na uvjete uporabe lijeka.

Članak 44.

Nacionalno odobrenje za stavljanje u promet podložno uvjetima

1. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se izdati ako je ispunjen jedan ili više sljedećih uvjeta:
 - (a) poduzimanje određenih mjera kako bi se osigurala sigurna uporaba lijeka koje treba uključiti u sustav upravljanja rizikom;
 - (b) provođenje studija sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja;
 - (c) ispunjavanje obveza o evidentiranju ili prijavljivanju sumnji na nuspojave koje su strože od onih iz poglavlja IX.;
 - (d) svi drugi uvjeti ili ograničenja u pogledu sigurne i učinkovite uporabe lijeka;
 - (e) postojanje prikladnog farmakovigilancijskog sustava;
 - (f) provođenje studije djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja ako postoji zabrinutost u vezi s nekim aspektima djelotvornosti lijeka i ta se zabrinutost može ukloniti tek nakon što se lijek stavi u promet;
 - (g) u slučaju lijekova kod kojih postoji znatna nesigurnost u pogledu odnosa između zamjenskog ishoda i očekivanog zdravstvenog ishoda, prema potrebi i ako je relevantno za omjer koristi i rizika, obveza potkrepljivanja kliničke koristi nakon izdavanja odobrenja;
 - (h) provođenje studija za procjenu rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja, prikupljanje podataka o praćenju ili informacija o uporabi, ako je nakon stavljanja lijeka u promet potrebno dodatno istražiti utvrđena ili moguća pitanja u pogledu rizika za okoliš ili javno zdravlje, uključujući antimikrobnu rezistenciju;
 - (i) provođenje studija nakon izdavanja odobrenja radi poboljšanja sigurne i učinkovite uporabe lijeka;
 - (j) prema potrebi, provođenje validacijskih studija za određeni lijek kako bi se kontrolne metode na životinjama zamijenile metodama koje ne uključuju upotrebu životinja.

Obveza provođenja studija djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja iz prvog podstavka točke (f) temelji se na delegiranim aktima donesenima na temelju članka 88.
2. U odobrenju za stavljanje u promet prema potrebi se određuju rokovi za ispunjenje uvjeta iz stavka 1. prvog podstavka.

Članak 45.

Nacionalno odobrenje za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima

1. U iznimnim okolnostima, ako u zahtjevu na temelju članka 6. za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka ili u zahtjevu na temelju članka 92. za novu terapijsku indikaciju postojećeg odobrenja za stavljanje u promet podnositelj zahtjeva ne može dostaviti sveobuhvatne podatke o djelotvornosti i sigurnosti lijeka u uobičajenim uvjetima uporabe, nadležno tijelo države članice, odstupajući od članka 6., može izdati odobrenje na temelju članka 43., podložno određenim uvjetima, ako su ispunjeni sljedeći zahtjevi:
 - (a) podnositelj zahtjeva je u dokumentaciji zahtjeva dokazao da postoje objektivni i provjerljivi razlozi zbog kojih ne može dostaviti sveobuhvatne podatke o djelotvornosti i sigurnosti lijeka u uobičajenim uvjetima uporabe na temelju jednog od razloga iz Priloga II.;
 - (b) osim podataka iz točke (a), dokumentacija zahtjeva je potpuna i ispunjava sve zahtjeve ove Direktive;
 - (c) u odluci nadležnih tijela država članica navedeni su posebni uvjeti, osobito kako bi se zajamčila sigurnost lijeka i osiguralo da nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavijesti nadležna tijela država članica o svim događajima povezanim s njegovom uporabom te prema potrebi poduzme odgovarajuće mjere.
2. Zadržavanje odobrene nove terapijske indikacije i rok važenja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet povezuje se s ponovnom procjenom uvjeta iz stavka 1. koja se provodi nakon isteka dvije godine od datuma odobrenja nove terapijske indikacije ili izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, a nakon toga učestalošću na temelju rizika koju određuju nadležna tijela država članica i koja se navodi u odobrenju za stavljanje u promet.

Ponovna procjena se provodi se na temelju zahtjeva nositelja odobrenja za stavljanje u promet za zadržavanje odobrene nove terapijske indikacije ili obnovu odobrenja za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima.

Članak 46.

Rok važenja i obnova odobrenja za stavljanje u promet

1. Ne dovodeći u pitanje stavak 4., odobrenje za stavljanje u promet lijeka ima neograničen rok važenja.

Odstupajući od prvog podstavka, nacionalno odobrenje za stavljanje u promet izdano u skladu s člankom 45. stavkom 1. vrijedi pet godina i podliježe obnovi u skladu sa stavkom 2.

Odstupajući od prvog podstavka, nadležno tijelo države članice u trenutku izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet može iz objektivnih i propisno opravdanih razloga povezanih sa sigurnošću lijeka odlučiti ograničiti rok važenja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet na pet godina.
2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet može podnijeti zahtjev za obnovu nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet izdanog u skladu sa stavkom 1. drugim ili trećim podstavkom. Takav se zahtjev podnosi najmanje devet mjeseci prije prestanka važenja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet.
3. Nakon što se podnese zahtjev za obnovu u roku iz stavka 2., nacionalno odobrenje za stavljanje u promet važi sve dok nadležno tijelo države članice ne donese odluku.

4. Nadležno tijelo države članice može obnoviti nacionalno odobrenje za stavljanje u promet na temelju ponovne procjene omjera koristi i rizika. Nakon što bude obnovljeno, odobrenje za stavljanje u promet ima neograničen rok važenja.

Članak 47.

Odbijanje izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet

1. Izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet odbija se ako se nakon provjere podataka i dokumentacije iz članka 6. i podložno posebnim zahtjevima utvrđenima u člancima od 9. do 14. smatra da:
 - (a) omjer koristi i rizika nije povoljan;
 - (b) podnositelj zahtjeva nije valjano ili dostatno dokazao kakvoću, sigurnost ili djelotvornost lijeka;
 - (c) kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklariranom sastavu;
 - (d) procjena rizika za okoliš nije potpuna ili je podnositelj zahtjeva nije dovoljno potkrijepio ili da podnositelj zahtjeva nije u dostatnoj mjeri uzeo u obzir rizike utvrđene u procjeni rizika za okoliš;
 - (e) označivanje i uputa o lijeku koje je predložio podnositelj zahtjeva nisu u skladu s poglavljem VI.
2. Izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet odbija se i ako podaci ili dokumentacija koji su priloženi uz zahtjev nisu u skladu s člankom 6. stavcima od 1. do 6. i člancima od 9. do 14.
3. Podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je za točnost dostavljenih podataka i dokumentacije.

ODJELJAK 7.

POSEBNI ZAHTJEVI ZA LIJEKOVE ZA PEDIJATRIJSKU PRIMJENU

Članak 48.

Sukladnost s planom pedijatrijskog istraživanja

1. Nadležno tijelo države članice za koju je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili izmjenu odobrenja za stavljanje u promet podnesen u skladu s odredbama ovog poglavlja ili poglavlja VIII. provjerava udovoljava li on zahtjevima utvrđenima u članku 6. stavku 5.
2. Ako se zahtjev podnosi u skladu s postupkom utvrđenim u odjeljcima 3. i 4. ovog poglavlja, provjeru usklađenosti, uključujući, prema potrebi, traženje mišljenja Agencije u skladu sa stavkom 3. točkom (b), provodi referentna država članica.
3. Od Odbora za lijekove za humanu primjenu iz članka 148. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] mišljenje o tome jesu li studije koje je proveo podnositelj zahtjeva u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja kako je definiran u članku 74. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] u sljedećim slučajevima može zatražiti:
 - (a) podnositelj zahtjeva, prije podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili zahtjeva za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet;

- (b) nadležno tijelo države članice, pri potvrđivanju valjanosti zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili zahtjeva za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet koji već ne sadržava takvo mišljenje.
- 4. U slučaju zahtjeva u skladu sa stavkom 3. točkom (a) podnositelj zahtjeva ne podnosi svoj zahtjev dok Odbor za lijekove za humanu primjenu ne dostavi svoje mišljenje te se preslika tog mišljenja prilaže zahtjevu.
- 5. Države članice uzimaju u obzir mišljenje sastavljeno u skladu sa stavkom 3.
- 6. Ako nadležno tijelo države članice tijekom znanstvene ocjene valjanog zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet zaključi da studije nisu u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja, lijek ne ispunjava uvjete za nagrade i poticaje predviđene člankom 86.

Članak 49.

Podaci koji proizlaze iz plana pedijatrijskog istraživanja

- 1. Ako se odobrenje za stavljanje u promet ili izmjena odobrenja za stavljanje u promet izdaje u skladu s odredbama ovog poglavlja ili odredbama poglavlja VIII.:
 - (a) rezultati svih kliničkih studija provedenih u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja iz članka 6. stavka 5. točke (a) uključuju se u sažetak opisa svojstava lijeka i, prema potrebi, u uputu o lijeku, ili
 - (b) sva prihvaćena izuzeća iz članka 6. stavka 5. točaka (b) i (c) evidentiraju se u sažetku opisa svojstava lijeka i, prema potrebi, u uputi o lijeku dotičnog lijeka.
- 2. Ako je zahtjev u skladu sa svim mjerama sadržanima u prihvaćenom i završenom planu pedijatrijskog istraživanja te ako sažetak opisa svojstava lijeka odražava rezultate studija provedenih u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja, nadležno tijelo države članice u odobrenju za stavljanje u promet navodi da je zahtjev u skladu s prihvaćenim i završenim planom pedijatrijskog ispitivanja.
- 3. Zahtjev za nove terapijske indikacije, uključujući pedijatrijske indikacije, nove farmaceutske oblike, nove jačine i nove putove primjene lijekova odobrenih u skladu s odredbama ovog poglavlja ili odredbama poglavlja VIII. koji su zaštićeni svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju [Uredbe (EZ) br. 469/2009 – Ured za publikacije, zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja] ili patentom koji omogućuje izdavanje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti, može se podnijeti u skladu s postupkom utvrđenim u člancima 41. i 42.
- 4. Postupak iz stavka 3. ograničen je na ocjenu određenog odjeljka sažetka opisa svojstava proizvoda koji treba izmijeniti.

Poglavlje IV. Način izdavanja

Članak 50.

Način izdavanja lijekova

- 1. Pri izdavanju odobrenja za stavljanje u promet nadležna tijela, primjenjujući kriterije utvrđene u članku 51., navode sljedeći način izdavanja lijeka:
 - (a) lijek koji se izdaje na liječnički recept; ili

- (b) lijek koji se izdaje bez liječničkog recepta.
2. Nadležna tijela mogu utvrditi potkategorije lijekova koji se izdaju na liječnički recept. U tom slučaju navode sljedeći način izdavanja:
- (a) lijekovi koji se izdaju na liječnički recept za ponovljivo ili neponovljivo izdavanje;
 - (b) lijekovi koji se izdaju na poseban liječnički recept;
 - (c) lijekovi na „ograničeni” liječnički recept, a namijenjeni su za uporabu u određenim specijaliziranim područjima.

Članak 51.

Lijekovi koji se izdaju na liječnički recept

1. Lijek se izdaje na liječnički recept:
- (a) ako bi mogao predstavljati opasnost, bilo izravno ili neizravno, čak i pri pravilnoj uporabi, ako se koristi bez nadzora liječnika;
 - (b) ako se često i u velikim razmjerima upotrebljava nepravilno te bi zbog toga mogao predstavljati izravnu ili neizravnu opasnost za zdravlje ljudi;
 - (c) ako sadržava tvari ili njihove pripravke čije je djelovanje ili nuspojave potrebno dodatno istražiti;
 - (d) ako ga obično propisuje liječnik za parenteralnu primjenu;
 - (e) ako je antimikrobik; ili
 - (f) ako sadržava djelatnu tvar koja je postojana, bioakumulativna i toksična, ili vrlo postojana i vrlo bioakumulativna, ili postojana, mobilna i toksična, ili vrlo postojana i vrlo mobilna, i za koji je potreban liječnički recept kao mjera za minimiziranje rizika s obzirom na okoliš, osim ako uporaba lijeka i sigurnost pacijenta ne nalažu drukčije.
2. Države članice mogu utvrditi dodatne uvjete za propisivanje antimikrobika, ograničiti valjanost liječničkog recepta i ograničiti propisane količine na količinu potrebnu za dotično liječenje ili terapiju ili za određene antimikrobne lijekove odrediti upotrebu posebnog liječničkog recepta ili ograničenog recepta.
3. Ako države članice propišu potkategoriju lijekova koji se izdaju na poseban liječnički recept, uzimaju se u obzir sljedeći čimbenici:
- (a) da lijek sadržava, u količini koja nije izuzeta, tvar koja je klasificirana kao narkotik ili psihotropna tvar u smislu međunarodnih konvencija;
 - (b) mogućnost da lijek, ako se nepravilno upotrebljava, bude zlorabljen, uzrokuje ovisnost ili se neovlašteno rabi u nedozvoljene svrhe; ili
 - (c) da lijek sadržava tvar za koju se zbog njezine novine ili svojstava može smatrati da pripada skupini iz točke (a), kao mjera opreza.
4. Ako države članice propišu potkategoriju lijekova koji se izdaju na ograničeni recept, uzimaju u obzir sljedeće čimbenike:
- (a) lijek se zbog svojih farmaceutskih obilježja ili svoje novine ili u interesu zaštite javnog zdravlja ograničava na liječenja koja se mogu provoditi samo u bolnicama;

- (b) lijek se upotrebljava u liječenju oboljenja koja se trebaju dijagnosticirati u bolnicama ili ustanovama s odgovarajućom dijagnostičkom opremom bez obzira na to što su primjena i kontrola moguće i na drugom mjestu;
 - (c) lijek je namijenjen izvanbolničkim pacijentima ali bi njegova uporaba mogla prouzročiti vrlo ozbiljne nuspojave, te je za njega potreban recept liječnika specijalista, kao i posebni nadzor tijekom liječenja.
5. Nadležno tijelo može odustati od primjene stavaka 1., 3. i 4., s obzirom na:
- (a) najveću dopuštenu pojedinačnu dozu, najveću dnevnu dozu, jačinu, farmaceutski oblik, određene vrste pakiranja; ili
 - (b) druge okolnosti uporabe koje je utvrdilo.
6. Čak i ako ne svrsta lijekove u potkategorije navedene u članku 50. stavku 2., nadležno tijelo pri određivanju hoće li se neki lijek svrstati u skupinu lijekova koji se izdaju na liječnički recept uzima u obzir kriterije navedene u stavcima 3. i 4.

Članak 52.

Lijekovi koji se izdaju bez liječničkog recepta

Lijekovi koji se izdaju bez liječničkog recepta jesu lijekovi koji ne ispunjavaju kriterije iz članka 51.

Članak 53.

Popis lijekova koji se izdaju na liječnički recept

Nadležna tijela sastavljaju listu lijekova koji se na njihovom državnom području izdaju na liječnički recept, navodeći, prema potrebi, način izdavanja lijeka. Takvu listu ažuriraju svake godine.

Članak 54.

Promjena načina izdavanja

Po saznanju novih činjenica na koje im je skrenuta pozornost nadležno tijelo ispituje, a prema potrebi, i mijenja način izdavanja lijeka primjenjujući kriterije iz članka 51.

Članak 55.

Zaštita podataka u vezi s dokazima za promjenu načina izdavanja

Ako je promjena načina izdavanja lijeka odobrena na temelju značajnih nekliničkih ispitivanja ili kliničkih studija, nadležno se tijelo godinu dana od odobravanja prve promjene ne poziva na rezultate tih ispitivanja ili studija pri razmatranju zahtjeva za odobrenje promjene načina izdavanja iste tvari koji podnese drugi podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Poglavlje V.

Obveze i odgovornost nositelja odobrenja za stavljanje u promet

Članak 56.

Opće obveze

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je za stavljanje na raspolaganje na tržištu lijeka obuhvaćenog odobrenjem za stavljanje u promet koje mu je izdano. Imenovanje predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje u promet ne oslobađa nositelja odobrenja za stavljanje u promet njegove zakonske odgovornosti.
2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u određenoj državi članici obavještuje nadležno tijelo dotične države članice o datumu stvarnog stavljanja lijeka u promet u toj državi članici, uzimajući u obzir različite odobrene vrste i veličine pakiranja.
3. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u određenoj državi članici u okviru svojih odgovornosti osigurava prikladnu i kontinuiranu opskrbu tim lijekom veleprodaja, ljekarni i osoba koje su ovlaštene za izdavanje lijekova tako da se pokriju potrebe pacijenata u dotičnoj državi članici.

Dogovori za primjenu prvog podstavka opravdani su zaštitom zdravlja ljudi te su razmjerni svrsi te zaštite u skladu s pravilima Ugovora, a posebno s onim pravilima koja se odnose na slobodno kretanje robe i tržišno natjecanje.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u svim fazama proizvodnje i distribucije osigurava da polazni materijali i sastojci lijekova i sami lijekovi ispunjavaju zahtjeve ove Direktive i, prema potrebi, [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] i drugog prava Unije te provjerava jesu li ti zahtjevi ispunjeni.
5. Kad je riječ o integralnoj kombinaciji lijeka i medicinskog proizvoda i o kombinacijama lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod, nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je za cijeli proizvod u smislu usklađenosti lijeka sa zahtjevima ove Direktive i [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].
6. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ima poslovni nastan u Uniji.
7. Ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet smatra ili ima razloga vjerovati da lijek koji je stavio na raspolaganje na tržištu nije u skladu s odobrenjem za stavljanje u promet ili ovom Direktivom i [revidiranom Uredbom (EZ) br. 726/2004], odmah poduzima potrebne korektivne mjere kako bi se taj lijek, prema potrebi, uskladio, povukao s tržišta ili opozvao. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet o tome odmah obavještuje dotična nadležna tijela i distributere.
8. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet nadležnim tijelima na zahtjev dostavlja dovoljnu količinu besplatnih uzoraka kako bi se omogućile kontrole lijekova koje je stavio u promet.
9. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet nadležnom tijelu na zahtjev dostavlja sve podatke o opsegu prodaje lijeka te sve podatke kojima raspolaže o broju izdanih recepata.

Članak 57.

Odgovornost izvješćivanja o javnoj financijskoj potpori

1. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet javno objavljuje informacije o svakoj izravnoj financijskoj potpori primljenoj od bilo kojeg tijela javne vlasti ili javno financiranog tijela u vezi s bilo kojom aktivnošću istraživanja i razvoja lijeka za koji je izdano nacionalno odobrenje za stavljanje u promet ili odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku, neovisno o pravnom subjektu koji je primio tu potporu.

2. U roku od 30 dana od izdavanja odobrenja za stavljanje u promet nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
 - (a) sastavlja elektroničko izvješće u kojem se navodi:
 - i. iznos primljene financijske potpore i datum njezina primanja;
 - ii. tijelo javne vlasti ili javno financirano tijelo koje je pružilo financijsku potporu iz točke i.;
 - iii. pravni subjekt koji je primio potporu iz točke i.
 - (b) osigurava da je elektroničko izvješće točno i da ga je revidirao neovisni vanjski revizor;
 - (c) stavlja elektroničko izvješće na raspolaganje javnosti na posebnoj internetskoj stranici;
 - (d) šalje elektroničku poveznicu na tu internetsku stranicu nadležnom tijelu države članice ili, prema potrebi, Agenciji.
3. Za lijekove odobrene na temelju ove Direktive nadležno tijelo države članice pravodobno dostavlja elektroničku poveznicu Agenciji.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet ažurira elektroničku poveznicu i, prema potrebi, svake godine ažurira izvješće.
5. Države članice poduzimaju odgovarajuće mjere kako bi osigurale da nositelj odobrenja za stavljanje u promet koji ima poslovni nastan u dotičnoj zemlji poštuje odredbe stavaka 1., 2. i 4.
6. Komisija može donijeti provedbene akte kako bi utvrdila načela i format za dostavljanje informacija u skladu sa stavkom 2. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2.

Članak 58.

Sljedivost tvari koje se upotrebljavaju u proizvodnji lijekova

1. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prema potrebi osigurava sljedivost djelatne tvari, polaznog materijala, pomoćne tvari ili bilo koje druge tvari koja se namjerava upotrijebiti ili za koju se očekuje da će biti prisutna u lijeku u svim fazama proizvodnje i distribucije.
2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora biti u stanju identificirati svaku fizičku ili pravnu osobu koja mu je isporučila djelatnu tvar, polazni materijal, pomoćnu tvar ili bilo koju drugu tvar koja se namjerava upotrijebiti ili za koju se očekuje da će biti prisutna u lijeku.
3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet i njegovi dobavljači djelatne tvari, polaznog materijala, pomoćne tvari ili bilo koje druge tvari koja se upotrebljava u proizvodnji lijeka imaju uspostavljene sustave i postupke koji omogućuju da se informacije iz stavka 2. na zahtjev stave na raspolaganje nadležnim tijelima.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i njegovi dobavljači imaju uspostavljene sustave i postupke za identificiranje drugih fizičkih ili pravnih osoba kojima su isporučeni proizvodi iz stavka 2. Te se informacije na zahtjev stavljaju na raspolaganje nadležnim tijelima.

Članak 59.

Stavljanje u promet proizvoda s pedijatrijskim indikacijama

Ako su lijekovi odobreni za pedijatrijsku indikaciju nakon završetka prihvaćenog plana pedijatrijskog istraživanja i ti su lijekovi već stavljeni u promet s drugim terapijskim indikacijama, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u roku od dvije godine od dana kad je odobrena pedijatrijska indikacija stavlja lijek u promet u svim državama članicama u kojima je lijek već stavljen u promet uzimajući u obzir tu pedijatrijsku indikaciju.

Ti se rokovi navode u javno dostupnom registru koji koordinira Agencija.

Članak 60.

Prekid stavljanja u promet pedijatrijskih lijekova

Ako je lijek odobren za pedijatrijsku indikaciju i nositelju odobrenja za stavljanje u promet su dodijeljene nagrade i poticaji na temelju članka 86. ove Direktive ili članka 93. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004], a ta razdoblja zaštite su istekla, i ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava prekinuti stavljanje lijeka u promet, nositelj odobrenja za stavljanje u promet prenosi odobrenje za stavljanje u promet na treću stranu ili dopušta trećoj strani koja je iskazala namjeru da dotični lijek nastavi stavljanje u promet da se koristi farmaceutskom, nekliničkom i kliničkom dokumentacijom iz dokumentacije o lijeku na temelju članka 14.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavješćuje nadležna tijela o svojoj namjeri da prekine stavljanje lijeka u promet najmanje dvanaest mjeseci prije prekida. Nadležna tijela tu činjenicu stavljanje na raspolaganje javnosti.

Članak 61.

Odgovornost nositelja odobrenja za stavljanje u promet

Odobrenje za stavljanje u promet ne utječe na građansku i kaznenu odgovornost nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

Poglavlje VI. Informacije o proizvodu i označivanje

Članak 62.

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. Sažetak opisa svojstava lijeka mora sadržavati podatke navedene u Prilogu V.
2. Za odobrenja za stavljanje u promet na temelju članaka 9. i 11. i naknadne izmjene tih odobrenja za stavljanje u promet, ako je jedna ili više terapijskih indikacija, doziranja, farmaceutskih oblika, metoda ili putova primjene ili drugih načina na koje se lijek može primjenjivati i dalje pokrivena patentnim pravom ili svjedodžbom o dodatnoj zaštiti za lijekove u trenutku stavljanja u promet generičkog ili biosličnog lijeka, podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za generički ili bioslični lijek može zatražiti da se te informacije ne uključe u njegovo odobrenje za stavljanje u promet.
3. Za sve lijekove u sažetku opisa svojstava lijeka navodi se standardizirani tekst u kojem se izričito zahtijeva od zdravstvenih djelatnika da prijave sve sumnje na

nuspojave u skladu s nacionalnim sustavom za prijavljivanje iz članka 106. stavka 1. U skladu s člankom 106. stavkom 1. drugim podstavkom na raspolaganje se stavljaju različiti načini prijavljivanja, uključujući elektroničko prijavljivanje.

Članak 63.

Opća načela o uputi o lijeku

1. Za lijekove je obvezna uputa o lijeku.
2. Uputa o lijeku napisana je i oblikovana jasno i razumljivo te korisnicima omogućuje ispravno postupanje, ako je potrebno uz pomoć zdravstvenih djelatnika.
3. Države članice mogu odlučiti treba li uputa o lijeku biti dostupna u papirnatom ili elektroničkom obliku, ili u oba oblika. Ako u državi članici ne postoje takva posebna pravila, pakiranje lijeka mora sadržavati uputu o lijeku u papirnatom obliku. Ako se uputa o lijeku stavlja na raspolaganje samo u elektroničkom obliku, zajamčeno je pravo bolesnika da na zahtjev i besplatno dobije tiskani primjerak upute o lijeku te se osigurava da su informacije u digitalnom obliku lako dostupne svim pacijentima.
4. Odstupajući od stavaka 1. i 2., ako su informacije koje se zahtijevaju na temelju članka 64. i 73. izravno navedene na vanjskom ili unutarnjem pakiranju, uputa o lijeku nije potrebna.
5. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi izmjene stavka 3. kako bi elektronička verzija upute o lijeku postala obvezna. Tim delegiranim aktom utvrđuje se i pravo pacijenta da na zahtjev i besplatno dobije tiskani primjerak upute o lijeku. Delegiranje ovlasti primjenjuje se od [Ured za publikacije: unijeti datum = pet godina nakon 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].
6. Komisija donosi provedbene akte u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2. kako bi utvrdila zajedničke standarde za elektroničku verziju upute o lijeku, sažetka opisa svojstava lijeka i označavanja, uzimajući u obzir dostupne tehnologije.
7. Ako se uputa o lijeku stavlja na raspolaganje u elektroničkom obliku, jamči se pravo pojedinca na privatnost. Ni jedna tehnologija koja omogućuje pristup informacijama ne smije omogućiti identifikaciju ili praćenje pojedinaca niti se smije upotrebljavati u komercijalne svrhe.

Članak 64.

Sadržaj upute o lijeku

1. Uputa o lijeku sastavlja se u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka iz članka 62. stavka 1. i sadržava podatke navedene u Prilogu VI.
2. Za sve lijekove dodaje se standardizirani tekst kojim se izričito zahtijeva od pacijenata da sve sumnje na nuspojavu prijave svojem liječniku, ljekarniku, zdravstvenom djelatniku ili izravno u nacionalni sustav za prijavljivanje iz članka 106. stavka 1. te u kojem se navode različiti načini prijavljivanja koji su na raspolaganju (elektroničko prijavljivanje, poštanska adresa ili drugi načini) u skladu s člankom 106. stavkom 1. drugim podstavkom.
3. Uputa o lijeku odražava rezultate savjetovanja s ciljanim skupinama pacijenata kako bi se osiguralo da je čitljiva, jasna i razumljiva za uporabu.

Članak 65.

Sadržaj podataka za označivanje

1. Na vanjskom pakiranju lijekova ili, ako nema vanjskog pakiranja, na unutarnjem pakiranju, osim pakiranja iz članka 66. stavaka 2. i 3., nalaze se podaci za označivanje navedeni u Prilogu IV.
2. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi:
 - (a) izmjene popisa podataka za označivanje iz Priloga IV. kako bi se u obzir uzeo znanstveni napredak ili potrebe pacijenata;
 - (b) dopune Priloga IV. utvrđivanjem skraćenog popisa obveznih podataka za označivanje koji se navode na vanjskom pakiranju višejezičnih paketa.

Članak 66.

Označivanje pakiranja u obliku blistera ili malog unutarnjeg pakiranja

1. Podaci utvrđeni u Prilogu IV. navode se na unutarnjim pakiranjima osim onih navedenih u stavcima 2. i 3.
2. Na unutarnjim pakiranjima u obliku blistera koja se nalaze u vanjskom pakiranju koje udovoljava zahtjevima propisanim člancima 65. i 73. navode se najmanje sljedeći podaci:
 - (a) naziv lijeka;
 - (b) naziv nositelja odobrenja koji stavlja lijek u promet;
 - (c) istek roka valjanosti;
 - (d) broj serije.
3. Na malim unutarnjim pakiranjima na kojima nije moguće navesti podatke utvrđene u člancima 65. i 73. navode se najmanje sljedeći podaci za označivanje:
 - (a) naziv lijeka i, ako je potrebno, put primjene;
 - (b) način primjene;
 - (c) istek roka valjanosti;
 - (d) broj serije;
 - (e) sadržaj po težini, volumenu ili broju jedinica lijeka.

Članak 67.

Sigurnosne oznake

1. Lijekovi koji se izdaju na recept nose sigurnosne oznake iz Priloga IV., osim ako su navedeni na popisu u skladu s postupkom iz stavka 2. drugog podstavka točke (b).

Lijekovi koji se ne izdaju na recept ne nose sigurnosne oznake iz Priloga IV., osim ako su, iznimno, navedeni na popisu u skladu s postupkom iz stavka 2. drugog podstavka točke (b).
2. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 215. radi dopune Priloga IV. utvrđivanjem detaljnih pravila za sigurnosne oznake.

Tim se delegiranim aktima utvrđuju:

- (a) obilježja i tehničke specifikacije jedinstvenog identifikatora sigurnosnih oznaka iz Priloga IV. koji omogućava provjeru autentičnosti lijeka i identifikaciju svakog pojedinog pakiranja;
- (b) popisi lijekova ili kategorija lijekova koji, u slučaju lijekova koji se izdaju na recept, ne nose sigurnosne oznake, i koji, u slučaju lijekova koji se ne izdaju na recept, nose sigurnosne oznake iz Priloga IV.;
- (c) postupci za obavješćivanje Komisije u skladu sa stavkom 4. te sustav brze evaluacije i donošenja odluka o reagiranju na te obavijesti radi primjene točke (b);
- (d) modaliteti provjere sigurnosnih oznaka iz Priloga IV. od strane proizvođača, veleprodaja, ljekarnika i fizičkih ili pravnih osoba koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima te od strane nadležnih tijela;
- (e) odredbe o uspostavljanju, upravljanju i dostupnosti repozitornog sustava koji sadržava informacije o sigurnosnim oznakama i omogućava provjeru autentičnosti i identifikaciju lijekova u skladu s Prilogom IV.

Popisi iz drugog podstavka točke (b) utvrđuju se uzimajući u obzir rizik od krivotvorenja povezan s dotičnim lijekovima ili kategorijama lijekova. U tom smislu u obzir se uzimaju sljedeći kriteriji:

- (a) cijena i opseg prodaje lijeka;
- (b) broj i učestalost ranijih slučajeva krivotvorenja lijekova prijavljenih u Uniji i u trećim zemljama i promjena broja i učestalosti tih slučajeva do danas;
- (c) specifična obilježja dotičnih lijekova;
- (d) težina stanja koje se lijekom namjerava liječiti;
- (e) ostali mogući rizici za javno zdravlje.

Modaliteti iz drugog podstavka točke (d) omogućuju provjeru autentičnosti svakog isporučenog pakiranja lijeka koji nosi sigurnosne oznake iz Priloga IV. i određuju opseg takve provjere. Pri određivanju tih modaliteta uzimaju se u obzir posebna obilježja opskrbnih lanaca u državama članicama i potreba da se osigura da utjecaj mjera provjere na pojedinačne sudionike u opskrbnom lancu bude razmjern.

Za potrebe drugog podstavka točke (e) troškove repozitornog sustava snose nositelji proizvodne dozvole za lijek koji nosi sigurnosne oznake.

3. Pri donošenju delegiranih akata iz stavka 2. Komisija uzima u obzir barem sljedeće:
 - (a) zaštitu osobnih podataka kako je navedeno u pravu Unije;
 - (b) legitimne interese da se zaštite informacije poslovno povjerljive prirode;
 - (c) vlasništvo i povjerljivost podataka proizvedenih korištenjem sigurnosnih oznaka; i
 - (d) isplativost mjera.
4. Nadležna tijela države članice obavješćuju Komisiju o bezreceptnim lijekovima za koje ocijene da postoji rizik od krivotvorenja, a mogu obavijestiti Komisiju i o lijekovima za koje smatraju da ne postoji rizik od krivotvorenja u skladu s kriterijima iz stavka 2. drugog podstavka točke (b).

5. Države članice mogu, za potrebe naknade troškova ili farmakovigilancije, proširiti područje primjene jedinstvenog identifikatora iz Priloga IV. na bilo koji lijek koji se izdaje na recept ili za koji se nadoknađuju troškovi.
6. Države članice mogu, za potrebe naknade troškova, farmakovigilancije, farmakoepidemiologije ili produljenja zaštite podataka za stavljanje na tržište, koristiti informacije sadržane u repozitorijskom sustavu iz stavka 2. drugog podstavka točke (e).
7. Države članice mogu, za potrebe sigurnosti pacijenata, područje primjene instrumenta za suzbijanje krivotvorenja iz Priloga IV. proširiti na bilo koji lijek.

Članak 68.

Označivanje i upute za radionuklide i radiofarmaceutike

1. Uz pravila utvrđena u ovom poglavlju, vanjska kutija i spremnik lijekova koji sadržavaju radionuklide označuju se u skladu s propisima o sigurnom prijevozu radioaktivnih materijala koje je utvrdila Međunarodna agencija za atomsku energiju. Osim toga, označivanje mora biti u skladu i s odredbama navedenima u stavicima 2. i 3.
2. Oznaka na zaštitnom spremniku mora sadržavati podatke navedene u članku 65. Osim toga, na oznaci na zaštitnom spremniku navode se potpuna objašnjenja oznaka navedenih na bočici, te prema potrebi, za određeno vrijeme i datum, količina radioaktivnosti po dozi ili bočici, broj kapsula ili, za tekućine, broj mililitara u spremniku.
3. Bočica se označuje sljedećim podacima:
 - (a) naziv ili oznaka lijeka, uključujući naziv ili kemijski simbol radionuklida;
 - (b) oznaka serije i datum isteka roka valjanosti;
 - (c) međunarodni simbol za radioaktivnost;
 - (d) naziv i adresa proizvođača;
 - (e) količina radioaktivnosti, kako se navodi u stavku 2.
4. Nadležno tijelo osigurava da detaljna uputa za uporabu bude priložena pakiranju radiofarmaceutika, generatora radionuklida, radionuklidnog kompleta ili radionuklidnog prekursora. Tekst te upute sastavlja se u skladu s člankom 64. stavkom 1. Uputa također mora sadržavati mjere opreza koje treba poduzeti korisnik i pacijent za vrijeme pripravljanja i primjene lijeka, te posebne mjere opreza kod odlaganja pakiranja lijeka i njegovog neiskorištenog sadržaja.

Članak 69.

Posebni zahtjevi za informacije o antimikrobicima

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da zdravstvenim djelatnicima budu dostupni edukacijski materijali o odgovarajućoj uporabi dijagnostičkih alata, testiranja ili drugih dijagnostičkih pristupa povezanih s patogenima otpornima na antimikrobike, koji mogu sadržavati informacije o uporabi antimikrobika, među ostalim preko stručnjaka za prodaju medicinske opreme iz članka 175. stavka 1. točke (c).

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u pakiranje antimikrobika uključuje dokument koji sadržava posebne informacije o dotičnom lijeku i koji se pacijentu stavlja na raspolaganje uz uputu o lijeku („informativna kartica”) s informacijama o antimikrobnoj rezistenciji i odgovarajućoj uporabi i odlaganju antimikrobika.

Države članice mogu odlučiti treba li informativna kartica biti dostupna u papirnatom ili elektroničkom obliku, ili u oba oblika. Ako se u državi članici ne utvrde takva posebna pravila, pakiranje antimikrobika mora sadržavati informativnu karticu u papirnatom obliku.

3. Tekst informativne kartice mora biti usklađen s Prilogom VI.

Članak 70.

Čitljivost

Uputa o lijeku i podaci za označivanje iz ovog poglavlja moraju biti lako čitljivi, jasno razumljivi i neizbrisivi.

Članak 71.

Pristupačnost za osobe s invaliditetom

Naziv lijeka mora se na pakiranju navesti i na Brailleovom pismu. Na zahtjev udruga pacijenata nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava dostupnost upute o lijeku iz članka 63. u oblicima koji su prikladni za osobe s invaliditetom, uključujući slijepe i slabovidne osobe.

Članak 72.

Zahtjevi država članica u pogledu označivanja

1. Neovisno o članku 77., države članice mogu propisati navođenje i drugih oznaka za označivanje lijeka koje se mogu odnositi na:
 - (a) cijenu lijeka;
 - (b) naknadu troškova od strane organizacija socijalne sigurnosti;
 - (c) pravni status s obzirom na način izdavanja pacijentu, u skladu s poglavljem IV.;
 - (d) autentičnost i identifikaciju u skladu s člankom 67. stavkom 5.
2. Za lijekove za koje je odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku iz članka 5., države članice pri primjeni ovog članka poštuju detaljne smjernice iz članka 77.

Članak 73.

Simboli i piktogram

Vanjsko pakiranje i uputa o lijeku mogu sadržavati simbole ili piktograme kako bi se pojasnile određene informacije navedene u članku 64. stavku 1. i članku 65. te druge informacije u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka koje su korisne za pacijenta, uz isključenje svih elemenata promidžbenog karaktera.

Članak 74.

Zahtjevi u pogledu jezika

1. Podaci za označivanje navedeni u člancima 64. i 65. napisani su službenim jezikom ili službenim jezicima države članice u kojoj se lijek stavlja u promet, kako ih za potrebe primjene ove Direktive odredi ta država članica.
2. Podstavkom 1. ne sprečava se da ti podaci budu navedeni na više jezika, pod uvjetom da se isti podaci navode na svim korištenim jezicima.
3. Uputa o lijeku mora biti jasno čitljiva na službenom jeziku ili službenim jezicima države članice u kojoj se lijek stavlja u promet, kako ih za potrebe primjene ove Direktive odredi ta država članica.
4. Nadležna tijela država članica također mogu odobriti potpuno ili djelomično izuzeće od obveze da označivanje i uputa o lijeku moraju biti napisani službenim jezikom ili službenim jezicima države članice u kojoj se lijek stavlja u promet, kako ih za potrebe primjene ove Direktive odredi ta država članica. Za potrebe višejezičnih pakiranja države članice mogu dopustiti da se u označivanju i uputi o lijeku koristi službeni jezik Unije koji se općenito razumije u državama članicama u kojima se višejezično pakiranje stavlja u promet.

Članak 75.

Izuzeća država članica od zahtjeva za označivanje i uputu o lijeku

Nadležna tijela država članica mogu, podložno mjerama koje smatraju potrebnima za zaštitu javnog zdravlja, odobriti izuzeće od obveze da se podaci koji se zahtijevaju u člancima 64. i 65. navode u označivanju i uputi o lijeku u sljedećim slučajevima:

- (a) ako lijek nije namijenjen za izravno izdavanje pacijentu;
- (b) ako postoje problemi u vezi s dostupnošću lijeka;
- (c) ako postoje prostorna ograničenja zbog veličine pakiranja ili upute o lijeku ili u slučaju višejezičnih pakiranja ili uputa o lijeku;
- (d) u kontekstu izvanrednog stanja u području javnog zdravlja;
- (e) kako bi se olakšao pristup lijekovima u državama članicama.

Članak 76.

Odobranje informacija za označivanje i uputu o lijeku

1. Kada se podnosi zahtjev za izdavanje odobrenja tijelima nadležnim za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavlja se jedan ili više nacрта (*mock-up*) vanjskog i unutarnjeg pakiranja lijeka, zajedno s uputom o lijeku. Rezultati procjene razumljivosti upute provedene u suradnji s ciljnim skupinama pacijenata također se dostavljaju nadležnim tijelima.
2. Nadležno tijelo odbija izdati odobrenje za stavljanje lijeka u promet ako označivanje ili uputa o lijeku ne ispunjavaju uvjete propisane odredbama ovog poglavlja ili ako nisu u skladu s podacima navedenima u sažetku opisa svojstava lijeka.
3. Sve predložene izmjene elementa označivanja lijeka ili upute o lijeku obuhvaćene ovim poglavljem koje nisu povezane sa sažetkom opisa svojstava lijeka dostavljaju

se nadležnim tijelima. Ako se nadležna tijela ne izjasne protiv predložene izmjene u roku od 90 dana nakon zaprimanja zahtjeva, podnositelj zahtjeva može primijeniti izmjenu.

4. Činjenica da nadležno tijelo nije odbilo izdati odobrenje za stavljanje u promet na temelju stavka 2. ili nije odbilo izmjene u označivanju ili uputi o lijeku na temelju stavka 3. ne mijenja opću zakonsku odgovornost proizvođača i nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 77.

Smjernice o podacima za označivanje

Komisija, uz savjetovanje s dotičnim državama članicama i stranama, sastavlja i objavljuje detaljne smjernice koje se posebno odnose na:

- (a) način sastavljanja posebnih upozorenja za određene skupine lijekova;
- (b) posebne informacije potrebne u vezi s bezreceptnim lijekovima;
- (c) čitljivost podataka na označivanju i uputi o lijeku;
- (d) metode za utvrđivanje identifikacije i autentičnosti lijekova;
- (e) popis pomoćnih tvari koji se mora nalaziti na označivanju lijeka i način navođenja pomoćnih tvari;
- (f) usklađene odredbe za provedbu članka 72.

Članak 78.

Stavljanje na tržište označenih lijekova

Države članice ne mogu zabraniti ili spriječiti stavljanje u promet lijekova na svojem državnom području zbog razloga povezanih s označivanjem ili uputom o lijeku ako isti udovoljavaju uvjetima ovog poglavlja.

Članak 79.

Neispunjavanje zahtjeva za označivanje i uputu o lijeku

U slučaju nepostupanja u skladu s odredbama ovog poglavlja i ako dotični nositelj odobrenja za stavljanje u promet kojem je dostavljena opomena ne postupi po njoj, nadležna tijela država članica mogu suspendirati odobrenje za stavljanje u promet dok se označivanje i uputa o lijeku dotičnog lijeka ne usklade sa zahtjevima iz ovog poglavlja.

Poglavlje VII.

Regulatorna zaštita, nezadovoljene medicinske potrebe i nagrade za lijekove za pedijatrijsku primjenu

Članak 80.

Regulatorna zaštita podataka i tržišna zaštita

1. Na podatke iz Priloga I., koji su izvorno dostavljeni radi dobivanja odobrenja za stavljanje u promet, ne smije se pozivati podnositelj kasnijeg zahtjeva za izdavanje

odobrenja za stavljanje u promet tijekom razdoblja utvrđenog u skladu s člankom 81. („razdoblje regulatorne zaštite podataka”).

2. Lijek na koji se odnosi kasnije odobrenje za stavljanje u promet iz stavka 1. ne smije se stavlјati u promet tijekom razdoblja od dvije godine nakon isteka relevantnih razdoblja regulatorne zaštite podataka iz članka 81.
3. Odstupajući od stavka 1., dotični nositelj odobrenja za stavljanje u promet može podноситelju zahtjeva za izdavanje drugog odobrenja za stavljanje u promet dati odobrenje za pristup njegovim podacima dostavljenima u skladu s Prilogom I., kako je utvrđeno u članku 14.
4. Odstupajući od stavaka 1. i 2., ako je relevantno tijelo u Uniji stranci izdalo prisilnu licenciju radi odgovora na izvanredno stanje u području javnog zdravlja, zaštita podataka i tržišna zaštita za tu se stranu obustavljaju u mjeri u kojoj se to zahtijeva prisilnom licencijom i tijekom trajanja prisilne licencije.
5. Razdoblje zaštite podataka iz stavka 1. primjenjuje se i u državama članicama u kojima lijek nije odobren ili više nije odobren.

Članak 81.

Razdoblja regulatorne zaštite podataka

1. Razdoblje regulatorne zaštite podataka traje šest godina od datuma izdavanja odobrenja za stavljanje dotičnog lijeka u promet u skladu s člankom 6. stavkom 2. Razdoblje zaštite podataka za odobrenja za stavljanje u promet koja pripadaju istom globalnom odobrenju za stavljanje u promet počinje od datuma izdavanja početnog odobrenja za stavljanje u promet u Uniji.
2. Podložno znanstvenoj ocjeni koju provodi relevantno nadležno tijelo, razdoblje zaštite podataka iz stavka 1. produljuje se za:
 - (a) 24 mjeseca, ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet dokaže da su uvjeti iz članka 82. stavka 1. ispunjeni u roku od dvije godine od datuma izdavanja odobrenja za stavljanje u promet ili u roku od tri godine od tog datuma za bilo koji od sljedećih subjekata:
 - i. MSP-ove u smislu Preporuke Komisije 2003/361/EZ;
 - ii. subjekte koji ne obavljaju gospodarsku djelatnost („neprofitni subjekt”); i
 - iii. poduzeća koja su do trenutka izdavanja odobrenja za stavljanje u promet dobila najviše pet odobrenja za stavljanje u promet izdanih prema centraliziranom postupku za dotično poduzeće ili, u slučaju poduzeća koje pripada grupaciji, za grupaciju kojoj poduzeće pripada, od osnivanja poduzeća ili grupacije, ovisno o tome što nastupi ranije;
 - (b) šest mjeseci, ako podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u trenutku podnošenja početnog zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dokaže da se lijekom odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu iz članka 83.;
 - (c) šest mjeseci, za lijekove koji sadržavaju novu djelatnu tvar, ako se u kliničkim ispitivanjima kojima se potkrepljuje zahtjev za izdavanje početnog odobrenja za stavljanje u promet upotrebljava relevantni usporedni lijek utemeljen na dokazima u skladu sa znanstvenim savjetom Agencije;

- (d) 12 mjeseci, ako je nositelju odobrenja za stavljanje u promet tijekom razdoblja zaštite podataka izdano odobrenje za dodatnu terapijsku indicaciju za koju je nositelj odobrenja za stavljanje u promet popratnim podacima dokazao značajnu kliničku korist u odnosu na postojeće terapije.

U slučaju uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet izdanog u skladu s člankom 19. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] produljenje iz prvog podstavka točke (b) primjenjuje se samo ako je u roku od četiri godine od izdavanja uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet za lijek izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 19. stavkom 7. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

Produljenje iz prvog podstavka točke (d) može se odobriti samo jednom.

3. Agencija utvrđuje znanstvene smjernice iz stavka 2. točke (c) o kriterijima za predlaganje usporednog lijeka za kliničko ispitivanje, uzimajući u obzir rezultate savjetovanja s Komisijom i nadležnim ili drugim tijelima uključenima u mehanizam savjetovanja iz članka 162. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

Članak 82.

Produljenje razdoblja zaštite podataka za lijekove koji se isporučuju u državama članicama

1. Produljenje razdoblja zaštite podataka iz članka 81. stavka 2. prvog podstavka točke (a) odobrava se samo ako se lijekovi puštaju i kontinuirano isporučuju u lanac opskrbe u dovoljnoj količini i vrstama i veličinama pakiranja potrebnima da bi se zadovoljile potrebe pacijenata u državama članicama u kojima je odobrenje za stavljanje u promet valjano.

Produljenje iz prvog podstavka primjenjuje se na lijekove za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku iz članka 5. ili na lijekove za koje je izdano nacionalno odobrenje za stavljanje u promet prema decentraliziranom postupku iz poglavlja III. odjeljka 3.

2. Kako bi mu se odobrilo produljenje iz članka 81. stavka 2. prvog podstavka točke (a), nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi zahtjev za izmjenu relevantnog odobrenja za stavljanje u promet.

Zahtjev za izmjenu podnosi se od 34 do 36 mjeseci nakon datuma izdavanja početnog odobrenja za stavljanje u promet odnosno od 46 do 48 mjeseci nakon tog datuma u slučaju subjekata iz članka 81. stavka 2. prvog podstavka točke (a).

Zahtjev za izmjenu sadržava dokumentaciju država članica u kojima je odobrenje za stavljanje u promet valjano. One tom dokumentacijom:

- (a) potvrđuju da su uvjeti iz stavka 1. ispunjeni na njihovu državnom području; ili
(b) izuzimaju iz primjene uvjete iz stavka 1. na svojem državnom području u svrhu produljenja.

Pozitivne odluke donesene u skladu s člancima 2. i 6. Direktive Vijeća 89/105/EEZ³⁷ smatraju se istovjetnima potvrdi iz trećeg podstavka točke (a).

³⁷ Direktiva Vijeća 89/105/EEZ od 21. prosinca 1988. o transparentnosti mjera kojima se uređuje određivanje cijena lijekova za humanu uporabu i njihovo uključivanje u nacionalne sustave zdravstvenog osiguranja (SL L 40, 11.2.1989., str. 8.).

3. Kako bi primio dokumentaciju iz stavka 2. trećeg podstavka, nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi zahtjev relevantnoj državi članici. Država članica u roku od 60 dana od zahtjeva nositelja odobrenja za stavljanje u promet izdaje potvrdu usklađenosti ili obrazloženu izjavu o neusklađenosti ili umjesto toga dostavlja izjavu o neulaganju prigovora na produljenje razdoblja regulatorne zaštite podataka na temelju ovog članka.
4. Ako država članica ne odgovori na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet u roku iz stavka 3., smatra se da je dostavljena izjava o neulaganju prigovora.
Za lijekove za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku Komisija izmjenjuje odobrenje za stavljanje u promet na temelju članka 47. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] radi produljenja razdoblja zaštite podataka. Za lijekove za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet prema decentraliziranom postupku nadležna tijela država članica izmjenjuju odobrenje za stavljanje u promet na temelju članka 92. radi produljenja razdoblja zaštite podataka.
5. Predstavnici država članica mogu zatražiti od Komisije da raspravi o pitanjima povezanima s praktičnom primjenom ovog članka u odboru osnovanom Odlukom Vijeća 75/320/EEZ³⁸ („Odbor za farmaceutiku”). Komisija može prema potrebi pozvati tijela nadležna za procjenu zdravstvenih tehnologija iz Uredbe (EU) 2021/2282 ili nacionalna tijela nadležna za određivanje cijena i naknadu troškova da sudjeluju u raspravama Odbora za farmaceutiku.
6. Na temelju iskustava država članica i relevantnih dionika Komisija može donijeti provedbene mjere u vezi s postupovnim aspektima iz ovog članka i uvjetima iz stavka 1. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom iz članka 214. stavka 2.

Članak 83.

Lijekovi kojima se odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu

1. Smatra se da se lijekom odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu ako se barem jedna od njegovih terapijskih indikacija odnosi na bolest opasnu po život ili tešku onesposobljavajuću bolest i ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:
 - (a) u Uniji nije odobren nijedan lijek za tu bolest ili je bolest i dalje povezana s velikim poboljšavanjem ili smrtnošću iako su u Uniji odobreni lijekovi za tu bolest;
 - (b) uporaba lijeka dovodi do značajnog smanjenja poboljšavanja ili smrtnosti od bolesti za relevantnu populaciju pacijenata.
2. Smatra se da se lijekovima kojima je dodijeljen status lijekova za rijetke bolesti iz članka 67. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu.
3. Kad donosi znanstvene smjernice za primjenu ovog članka, Agencija se savjetuje s Komisijom i nadležnim i drugim tijelima iz članka 162. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

³⁸ Odluka Vijeća od 20. svibnja 1975. o osnivanju Odbora za farmaceutiku (SL L 147, 9.6.1975., str. 23.).

Članak 84.

Zaštita podataka za prenamijenjene lijekove

1. Četverogodišnje razdoblje regulatorne zaštite podataka za lijek odobrava se u pogledu nove terapijske indikacije koja prethodno nije odobrena u Uniji:
 - (a) ako su provedene odgovarajuće nekliničke ili kliničke studije u vezi s terapijskom indikacijom koje dokazuju njezinu značajnu kliničku korist; i
 - (b) ako je lijek odobren u skladu s člancima od 9. do 12. i prethodno nije ostvarivao pravo na zaštitu podataka ili je prošlo 25 godina od izdavanja početnog odobrenja za stavljanje u promet dotičnog lijeka.
2. Razdoblje zaštite podataka iz stavka 1. može se odobriti samo jednom za svaki lijek.
3. Tijekom razdoblja zaštite podataka iz stavka 1. u odobrenju za stavljanje u promet navodi se da je lijek postojeći lijek odobren u Uniji koji je odobren s dodatnom terapijskom indikacijom.

Članak 85.

Izuzeće od zaštite prava intelektualnog vlasništva

Patentna prava ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti iz [Uredbe (EZ) br. 469/2009 – Ured za publikacije: zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja] ne smatraju se prekršenima ako se referentni lijek koristi u svrhu:

- (a) studija, ispitivanja i drugih aktivnosti koje se provode radi prikupljanja podataka za potrebe zahtjeva za:
 - i. odobrenje za stavljanje u promet generičkih, biosličnih, hibridnih ili biohibridnih lijekova i za naknadne izmjene;
 - ii. procjenu zdravstvenih tehnologija kako je definirana u Uredbi (EU) 2021/2282;
 - iii. određivanje cijena i naknadu troškova;
- (b) aktivnosti koje se provode isključivo u svrhe iz točke (a) i koje mogu obuhvaćati podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i ponudu, proizvodnju, prodaju, opskrbu, skladištenje, uvoz, uporabu i kupnju patentiranih lijekova ili postupaka, među ostalim od strane trećih dobavljača i pružatelja usluga.

Ta iznimka ne obuhvaća stavljanje u promet lijekova koji su rezultat takvih aktivnosti.

Članak 86.

Nagrade za lijekove za pedijatrijsku primjenu

1. Ako zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet uključuje rezultate svih studija provedenih u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja, nositelj patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti ima pravo na šestomjesečno produljenje razdoblja iz članka 13. stavaka 1. i 2. [Uredbe (EZ) br. 469/2009 – Ured za publikacije: zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja].

Prvi podstavak primjenjuje se i ako završetak provedbe prihvaćenog plana pedijatrijskog istraživanja nije doveo do odobrenja pedijatrijske indikacije, ali su

rezultati provedenih studija uključeni u sažetak opisa svojstava lijeka i, ako je primjenjivo, uputu o dotičnom lijeku.

2. Izjava iz članka 49. stavka 2. ove Direktive ili članka 90. stavka 2. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] uključuje se u odobrenje za stavljanje u promet za potrebe primjene stavka 1.
3. Ako su primijenjeni postupci iz poglavlja III. odjeljaka 3. i 4., šestomjesečno produljenje razdoblja iz stavka 1. odobrava se samo ako je lijek odobren u svim državama članicama.
4. U slučaju zahtjeva za nove terapijske indikacije, uključujući pedijatrijske indikacije, nove farmaceutske oblike, nove jačine i nove putove primjene odobrenih lijekova koji su zaštićeni svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju [Uredbe (EZ) br. 469/2009 – Ured za publikacije: zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja] ili patentom koji omogućuje izdavanje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti, na temelju kojeg se odobrava nova pedijatrijska indikacija, stavci 1., 2. i 3. ne primjenjuju se ako podnositelj zahtjeva zatraži i odobri mu se jednogodišnje produljenje razdoblja zaštite stavljanja u promet dotičnog lijeka na temelju toga što ta nova pedijatrijska indikacija ima značajnu kliničku korist u odnosu na postojeće terapije, u skladu s člankom 81. stavkom 2. prvim podstavkom točkom (d).

Poglavlje VIII.

Mjere nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet

Članak 87.

Obveza provođenja studija nakon izdavanja odobrenja

1. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo države članice može nositelju odobrenja za stavljanje u promet odrediti obvezu:
 - (a) provođenja studije sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja ako postoji zabrinutost u vezi s rizicima odobrenog lijeka. Ako se ista zabrinutost odnosi na više lijekova, nadležno tijelo države članice nakon savjetovanja s Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije potiče dotične nositelje odobrenja za stavljanje u promet da provedu zajedničku studiju sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja;
 - (b) provođenja studije djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja ako razumijevanje bolesti ili klinička metodologija upućuju na to da bi trebalo značajno revidirati prethodne ocjene djelotvornosti. Obveza provođenja studije djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja temelji se na delegiranim aktima donesenima na temelju članka 88., uzimajući u obzir znanstvene smjernice iz članka 123.;
 - (c) provođenja studije procjene rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja i prikupljanja podataka o praćenju ili informacija o uporabi, ako postoji zabrinutost u pogledu rizika za okoliš ili javno zdravlje, uključujući antimikrobnu rezistenciju, koja proizlazi iz odobrenog lijeka ili povezane djelatne tvari.

Ako se ista zabrinutost odnosi na više lijekova, nadležno tijelo države članice nakon savjetovanja s Agencijom potiče dotične nositelje odobrenja za

stavljanje u promet da provedu zajedničku studiju procjene rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja.

Ta se obveza obrazlaže i priopćuje u pisanom obliku te se u njoj navode ciljevi i vremenski okvir za dostavu i provođenje studije.

2. Nadležno tijelo države članice nositelju odobrenja za stavljanje u promet omogućuje dostavljanje pisanih primjedbi na uvođenje obveze u roku koji to tijelo odredi, ako to nositelj odobrenja za stavljanje u promet zatraži u roku od 30 dana od primitka pisane obavijesti o obvezi.
3. Na temelju pisanih primjedbi koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo države članice povlači ili potvrđuje obvezu. Ako nadležno tijelo države članice potvrdi obvezu, odobrenje za stavljanje u promet izmjenjuje se kako bi se u njega uključila ta obveza kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet te se, prema potrebi, u skladu s tim ažurira sustav upravljanja rizikom.

Članak 88.

Delegirani akti o studijama djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja

1. Kako bi se utvrdile situacije u kojima se mogu zahtijevati studije djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja u skladu s člancima 44. i 87., Komisija može putem delegiranih akata u skladu s člankom 215. donijeti mjere kojima se dopunjuju odredbe članaka 44. i 87.
2. Pri donošenju tih delegiranih akata Komisija djeluje u skladu s odredbama ove Direktive.

Članak 89.

Evidentiranje uvjeta povezanih s odobrenjima za stavljanje u promet

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet uvrštava sve uvjete u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti iz članaka 44., 45. i 87. u sustav upravljanja rizikom.
2. Države članice obavješćuju Agenciju o odobrenjima za stavljanje u promet koja su izdale podložno uvjetima iz članaka 44. i 45. te obvezama koje su uvele u skladu s člankom 87.

Članak 90.

Ažuriranje odobrenja za stavljanje u promet povezano sa znanstvenim i tehnološkim napretkom

1. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet u skladu s poglavljem III. nositelj odobrenja za stavljanje u promet, u pogledu metoda proizvodnje i kontrole iz zahtjeva za izdavanje tog odobrenja za stavljanje u promet, vodi računa o znanstvenom i tehničkom napretku te uvodi sve potrebne izmjene kako bi se lijek mogao proizvoditi i kontrolirati u skladu s općeprihvaćenim znanstvenim metodama.
Te izmjene podliježu odobrenju nadležnog tijela dotične države članice.
2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet nadležnom tijelu države članice bez nepotrebne odgode dostavlja sve nove informacije koje bi mogle dovesti do izmjene podataka ili dokumentacije iz članka 6., članaka od 9. do 13., članka 62., članka 41. stavka 5., Priloga I. ili Priloga II.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet posebno bez nepotrebne odgode obavješćuje nadležno tijelo države članice o svakoj zabrani ili ograničenju koje su nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili bilo kojem subjektu u ugovornom odnosu s nositeljem odobrenja za stavljanje u promet odredila nadležna tijela bilo koje države u kojoj je lijek stavljen u promet i o bilo kojim drugim novim informacijama koje bi mogle utjecati na ocjenu koristi i rizika dotičnog lijeka. Te informacije uključuju pozitivne i negativne rezultate kliničkih ispitivanja ili drugih studija za sve terapijske indikacije i populacije, bez obzira na to jesu li uključene u odobrenje za stavljanje u promet, kao i podatke o uporabi lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da se uvjeti odobrenja za stavljanje u promet, uključujući sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku ažuriraju u skladu s aktualnim znanstvenim spoznajama, uključujući zaključke procjene i preporuke objavljene na europskom internetskom portalu za lijekove uspostavljenom u skladu s člankom 104. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].
4. Nadležno tijelo države članice u bilo kojem trenutku od nositelja odobrenja za stavljanje u promet može zatražiti da dostavi podatke kojima se dokazuje da je omjer koristi i rizika i dalje povoljan. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovara u potpunosti i u utvrđenom roku na svaki takav zahtjev. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u potpunosti i u utvrđenom roku odgovara i na svaki zahtjev nadležnog tijela u vezi s provedbom prethodno uvedenih mjera, uključujući mjere za minimiziranje rizika.
5. Nadležno tijelo države članice u bilo kojem trenutku od nositelja odobrenja za stavljanje u promet može zatražiti da dostavi presliku glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet tu presliku dostavlja najkasnije sedam dana od primitka zahtjeva.
6. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u potpunosti i u utvrđenom roku odgovara i na svaki zahtjev nadležnog tijela u vezi s provedbom prethodno uvedenih mjera u pogledu rizika za okoliš ili javno zdravlje, uključujući antimikrobnu rezistenciju.

Članak 91.

Ažuriranje planova upravljanja rizikom

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka iz članka 9. i 11. nadležnim tijelima dotičnih država članica dostavlja plan upravljanja rizikom i njegov sažetak ako se odobrenje za stavljanje u promet referentnog lijeka povuče, ali odobrenje za stavljanje u promet lijeka iz članka 9. i 11. bude zadržano.

Plan upravljanja rizikom i njegov sažetak dostavljaju se nadležnim tijelima dotičnih država članica u roku od 60 dana od povlačenja odobrenja za stavljanje u promet referentnog lijeka putem izmjene.
2. Nadležno tijelo države članice nositelju odobrenja za stavljanje u promet lijeka iz članka 9. i 11. može odrediti obvezu podnošenja plana upravljanja rizikom i njegova sažetka:
 - (a) ako su u vezi s referentnim lijekom određene dodatne mjere za minimiziranje rizika; ili
 - (b) ako je to opravdano farmakovigilancijom.

3. U slučaju iz stavka 2. točke (a) plan upravljanja rizikom usklađuje se s planom upravljanja rizikom za referentni lijek.
4. Obveza iz stavka 3. obrazlaže se u pisanom obliku i priopćuje nositelju odobrenja za stavljanje u promet te se u njoj navodi rok za dostavu plana upravljanja rizikom i njegova sažetka putem izmjene.

Članak 92.

Izmjena odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet podnosi elektroničkim putem u formatima koje je stavila na raspolaganje Agencija, osim ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet izmjenu provodi kako bi ažurirao svoje podatke u bazi podataka.
2. Izmjene se razvrstavaju u različite kategorije, ovisno o razini rizika za javno zdravlje i mogućem utjecaju na kakvoću, sigurnost i djelotvornost dotičnog lijeka. Te kategorije variraju od izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet koje imaju najveći mogući utjecaj na kakvoću, sigurnost ili djelotvornost lijeka preko izmjena koje na njih nemaju nikakav ili imaju minimalan utjecaj do administrativnih izmjena.
3. Postupci za razmatranje zahtjeva za izmjene razmjerni su uključenom riziku i utjecaju. Ti postupci variraju od postupaka kojima se provedba dopušta tek nakon odobrenja temeljenog na potpunom znanstvenom ocjenjivanju do postupaka kojima se dopušta da se izmjene trenutačno provedu i da nositelj odobrenja za stavljanje u promet podatke naknadno dostavi nadležnom tijelu. Ti postupci mogu uključivati i ažuriranja kojima nositelj odobrenja za stavljanje u promet ažurira svoje podatke u bazi podataka.
4. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem sljedećeg:
 - (a) kategorija iz stavka 2. u koje se razvrstavaju izmjene;
 - (b) pravila za razmatranje zahtjeva za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet, uključujući postupke za ažuriranja putem baze podataka;
 - (c) uvjeta za podnošenje jedinstvenog zahtjeva za više od jedne izmjene uvjeta istog odobrenja za stavljanje u promet i za istu izmjenu uvjeta više odobrenja za stavljanje u promet;
 - (d) iznimaka od postupaka izmjena ako se ažuriranje informacija u odobrenju za stavljanje u promet iz Priloga I. može izravno provesti;
 - (e) uvjeta i postupaka za suradnju s nadležnim tijelima trećih zemalja ili međunarodnim organizacijama u pogledu razmatranja zahtjeva za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 93.

Izmjena odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema decentraliziranom postupku ili postupku uzajamnog priznavanja

1. Svaki zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet izdanog u skladu s odredbama poglavlja III. odjeljaka 3. i 4. dostavlja se svim državama članicama koje su prethodno odobrile dotični lijek. Isto

se primjenjuje ako su početna odobrenja za stavljanje u promet izdana u zasebnim postupcima.

2. U slučaju arbitražnog postupka pred Komisijom, postupak iz članaka 41. i 42. po analogiji se primjenjuje na izmjene odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 94.

Izmjena odobrenja za stavljanje u promet na temelju pedijatrijskih studija

1. Na temelju relevantnih pedijatrijskih kliničkih studija primljenih u skladu s člankom 45. stavkom 1. Uredbe (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća³⁹ nadležna tijela država članica mogu na odgovarajući način izmijeniti odobrenje za stavljanje u promet dotičnog lijeka i ažurirati sažetak opisa svojstava tog lijeka i uputu o lijeku za taj lijek. Nadležna tijela razmjenjuju informacije o dostavljenim studijama te, ako je primjenjivo, njihovu utjecaju na dotična odobrenja za stavljanje u promet.
2. Aktivnosti u skladu sa stavkom 1. završavaju se u roku od pet godina od [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].
3. Ako je lijek odobren na temelju odredbi iz poglavlja III., na temelju informacija primljenih u skladu s člankom 91. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004], nadležna tijela država članica mogu na odgovarajući način izmijeniti odobrenje za stavljanje u promet dotičnog lijeka i ažurirati sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku.
4. Države članice razmjenjuju informacije o dostavljenim studijama te, ako je primjenjivo, njihovu utjecaju na dotična odobrenja za stavljanje u promet.
5. Razmjenu informacija koordinira Agencija.

Članak 95.

Postupak upućivanja radi zaštite interesa Unije

1. U posebnim slučajevima kad je u pitanju interes Unije, države članice ili Komisija predmet upućuju Odboru za lijekove za humanu primjenu radi primjene postupka utvrđenog u člancima 41. i 42. prije donošenja odluke o zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili o suspenziji ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet ili o bilo kojoj drugoj izmjeni odobrenja za stavljanje u promet koja se čini potrebnom. Države članice i Komisija uzimaju u obzir sve zahtjeve podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

Ako je upućivanje rezultat ocjene podataka povezanih s farmakovigilancijom odobrenog lijeka, predmet se upućuje Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije te se može primijeniti članak 115. stavak 2. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije izdaje preporuku u skladu s postupkom iz članka 41. Konačna preporuka prosljeđuje se Odboru za lijekove za humanu primjenu ili koordinacijskoj skupini, ovisno o slučaju, te se primjenjuje postupak utvrđen u članku 115.

³⁹ Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i izmjeni Uredbe (EEZ) br. 1768/92, Direktive 2001/20/EZ, Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 378, 27.12.2006., str. 1.).

Međutim, ako je ispunjen jedan od kriterija iz članka 114. stavka 1., primjenjuje se postupak utvrđen u člancima 114., 115. i 116.

Dotična država članica ili Komisija jasno definiraju pitanje koje se upućuje Odboru na razmatranje i o tome obavješćuju podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

Države članice i podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavljaju Odboru sve raspoložive informacije u vezi s dotičnim predmetom.

2. Ako se upućivanje Odboru odnosi na skup lijekova ili terapijski razred, Agencija može ograničiti postupak na određene posebne dijelove odobrenja.

U tom slučaju članak 93. primjenjuje se na te lijekove samo ako su bili obuhvaćeni postupcima odobrenja iz poglavlja III. odjeljaka 3. i 4.

Ako se područje primjene postupka pokrenutog na temelju ovog članka odnosi na skup lijekova ili terapijski razred, u taj se postupak uključuju i lijekovi koji su obuhvaćeni odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku i koji pripadaju tom skupu ili razredu.

3. Ne dovodeći u pitanje stavak 1., ako je za zaštitu javnog zdravlja nužno hitno djelovanje, država članica može u bilo kojoj fazi postupka suspendirati odobrenje za stavljanje u promet i zabraniti uporabu dotičnog lijeka na svojem državnom području do donošenja konačne odluke. O razlozima za takvu mjeru obavješćuje Komisiju, Agenciju i druge države članice najkasnije sljedeći radni dan.
4. Ako područje primjene postupka pokrenutog na temelju ovog članka, kako je utvrđeno u skladu sa stavkom 2., uključuje lijekove koji su obuhvaćeni odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku i ako je za zaštitu javnog zdravlja nužno hitno djelovanje, Komisija može u bilo kojoj fazi postupka suspendirati odobrenje za stavljanje u promet i zabraniti uporabu dotičnog lijeka do donošenja konačne odluke. Komisija obavješćuje Agenciju i države članice o razlozima za takvu mjeru najkasnije sljedeći radni dan.

Poglavlje IX. Farmakovigilancija

ODJELJAK 1.

OPĆE ODREDBE

Članak 96.

Farmakovigilancijski sustav država članica

1. Države članice provode farmakovigilancijski sustav kako bi izvršavale svoje farmakovigilancijske zadaće i sudjelovale u farmakovigilancijskim aktivnostima Unije.

Farmakovigilancijski sustav upotrebljava se za prikupljanje informacija o rizicima lijekova u pogledu zdravlja pacijenta ili javnog zdravlja. Te se informacije posebno odnose na nuspojave kod ljudi koje su se pojavile pri uporabi lijeka u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet te pri uporabama izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet te na nuspojave u vezi s profesionalnom izloženosti lijeku.

2. Države članice s pomoću farmakovigilancijskog sustava iz stavka 1. znanstveno ocjenjuju sve informacije, razmatraju mogućnosti za minimiziranje i sprečavanje rizika te prema potrebi poduzimaju regulatorne mjere u pogledu odobrenja za stavljanje u promet. Provode redovitu reviziju svojeg farmakovigilancijskog sustava i prema potrebi poduzimaju korektivne mjere.
3. Svaka država članica imenuje nadležno tijelo za obavljanje farmakovigilancijskih zadaća.
4. Komisija može zatražiti od država članica da pod koordinacijom Agencije sudjeluju u međunarodnom usklađivanju i normiranju tehničkih mjera koje se odnose na farmakovigilanciju.

Članak 97.

Odgovornosti država članica za farmakovigilancijske aktivnosti

1. Države članice:
 - (a) poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi potaknule pacijente, liječnike, ljekarnike i druge zdravstvene djelatnike da prijavljuju sumnje na nuspojave nadležnom tijelu države članice i u te zadaće mogu, prema potrebi, uključiti organizacije koje zastupaju potrošače, pacijente i zdravstvene djelatnike;
 - (b) pacijentima olakšavaju prijavljivanje osiguravanjem alternativnih formata prijavljivanja uz internetske formate;
 - (c) poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi prikupile točne i provjerljive podatke za znanstvenu ocjenu prijave sumnji na nuspojave;
 - (d) osiguravaju da su javnosti pravodobno dostupne važne informacije o pitanjima farmakovigilancije u vezi s uporabom lijeka putem objave na internetskom portalu ili, prema potrebi, putem drugih sredstava informiranja javnosti;
 - (e) osiguravaju, metodama za prikupljanje informacija i, prema potrebi, daljnjim praćenjem prijave sumnji na nuspojave, da se poduzmu sve odgovarajuće mjere kako bi se jasno utvrdili svi biološki lijekovi koji su propisani, izdani ili prodani na njihovu državnom području koji su predmet prijave sumnji na nuspojave, uzimajući u obzir naziv lijeka i broj serije.
2. Za potrebe stavka 1. točaka (a) i (e) države članice mogu odrediti posebne obveze za liječnike, ljekarnike i druge zdravstvene djelatnike.

Članak 98.

Delegiranje farmakovigilancijskih zadaća država članica

1. Država članica može bilo koju zadaću koja joj je povjerena na temelju ovog poglavlja delegirati drugoj državi članici na temelju njezine pisane suglasnosti. Svaka država članica može zastupati najviše još jednu državu članicu.
2. Država članica koja delegira zadaću o tome pisanim putem obavješćuje Komisiju, Agenciju i sve ostale države članice. Država članica koja delegira zadaću i Agencija tu informaciju stavljaju na raspolaganje javnosti.

Članak 99.

Farmakovigilancijski sustav nositelja odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet provode farmakovigilancijski sustav istovjetan farmakovigilancijskom sustavu relevantne države članice iz članka 96. stavka 1. radi ispunjavanja svojih farmakovigilancijskih zadaća.
2. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet s pomoću farmakovigilancijskog sustava iz članka 96. stavka 1. znanstveno ocjenjuju sve informacije, razmatraju mogućnosti za minimiziranje i sprečavanje rizika te prema potrebi poduzimaju odgovarajuće mjere.
3. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet provode redovitu reviziju svojeg farmakovigilancijskog sustava. U glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu upisuju zabilješku o najvažnijim nalazima revizije i na temelju tih nalaza osiguravaju izradu i provedbu odgovarajućeg plana korektivnih mjera. Zabilješka se može ukloniti nakon što se korektivne mjere u cijelosti provedu.
4. U okviru farmakovigilancijskog sustava nositelji odobrenja za stavljanje u promet:
 - (a) stalno i kontinuirano imaju na raspolaganju odgovarajuće kvalificiranu osobu odgovornu za farmakovigilanciju;
 - (b) održavaju i na zahtjev nadležnog tijela stavljaju na raspolaganje glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu;
 - (c) provode sustav upravljanja rizikom za svaki lijek;
 - (d) prate ishod mjera za minimiziranje rizika koje u sadržane u planu upravljanja rizikom iz članka 21. ili određene kao uvjeti za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člancima 44. i 45. te sve obveze uvedene u skladu s člankom 87.;
 - (e) ažuriraju sustav upravljanja rizikom i prate farmakovigilancijske podatke kako bi utvrdili postoje li novi rizici i jesu li se rizici promijenili te je li se promijenio omjer koristi i rizika lijekova.
5. Kvalificirana osoba iz stavka 4. točke (a) ima boravište i posluje u Uniji te je odgovorna za uspostavu i održavanje farmakovigilancijskog sustava. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja nadležnom tijelu države članice i Agenciji ime i podatke za kontakt kvalificirane osobe.
6. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnog tijela države članice imenuje osobu za kontakt zaduženu za pitanja farmakovigilancije u toj državi članici, koja podnosi izvješće kvalificiranoj osobi iz stavka 4. točke (a).

Članak 100.

Sustav upravljanja rizikom

1. Odstupajući od članka 99. stavka 4. točke (c), nositelji odobrenja za stavljanje u promet izdanih prije 21. srpnja 2012. nisu obvezni provoditi sustav upravljanja rizikom za svaki lijek.
2. Nadležno tijelo države članice nositelju nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet može odrediti obvezu provođenja sustava upravljanja rizikom iz članka 99. stavka 4. točke (c) ako postoji zabrinutost u vezi s rizicima koji bi mogli utjecati na omjer koristi i rizika odobrenog lijeka. U tom kontekstu, nadležno tijelo države članice također obvezuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet da dostavi plan upravljanja rizikom za sustav upravljanja rizikom koji namjerava uvesti za dotični lijek.

3. Obveza iz stavka 2. obrazlaže se i u njoj se navodi vremenski okvir za dostavu plana upravljanja rizikom te se dostavlja pisana obavijest o njezinu uvođenju.
4. Nadležno tijelo države članice omogućuje nositelju odobrenja za stavljanje u promet dostavljanje pisanih primjedbi u pogledu određivanja obveze u roku koji to tijelo odredi, ako to nositelj odobrenja za stavljanje u promet zatraži u roku od 30 dana od primitka pisane obavijesti o obvezi.
5. Na temelju pisanih primjedbi koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo države članice povlači ili potvrđuje obvezu. Ako nadležno tijelo države članice potvrdi obvezu, odobrenje za stavljanje u promet izmjenjuje se kako bi se u njega uključile mjere koje se moraju poduzeti u okviru sustava upravljanja rizikom kao uvjeti za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet iz članka 44. točke (a).

Članak 101.

Financijska sredstva za farmakovigilancijske aktivnosti

1. Upravljanje financijskim sredstvima za aktivnosti povezane s farmakovigilancijom, vođenjem komunikacijskih mreža i nadzorom tržišta pod stalnim su nadzorom nadležnih tijela država članica kako bi se zajamčila njihova neovisnost u obavljanju tih farmakovigilancijskih aktivnosti.
2. Stavak 1. ne sprečava nadležna tijela država članica da nositeljima odobrenja za stavljanje u promet naplaćuju naknade za obavljanje farmakovigilancijskih aktivnosti pod uvjetom da je neovisnost u obavljanju tih farmakovigilancijskih aktivnosti strogo zajamčena.

ODJELJAK 2.

TRANSPARENTNOST I KOMUNIKACIJA

Članak 102.

Nacionalni internetski portal

1. Svaka država članica uspostavlja i održava nacionalni internetski portal za lijekove povezan s europskim internetskim portalom za lijekove uspostavljenim u skladu s člankom 104. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]. Države članice na nacionalnim internetskim portalima za lijekove objavljuju barem sljedeće:
 - (a) javna izvješća o ocjeni i sažetak tih izvješća;
 - (b) sažetke opisa svojstava lijeka i upute o lijeku;
 - (c) sažetke planova upravljanja rizikom za lijekove obuhvaćene nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet u skladu s poglavljem III.;
 - (d) informacije o različitim načinima na koje zdravstveni djelatnici i pacijenti mogu nadležnim tijelima država članica prijaviti sumnje na nuspojave lijekova, uključujući standardne internetske strukturirane obrasce iz članka 102. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].
2. Sažeci iz stavka 2. točke (c) prema potrebi sadržavaju opis dodatnih mjera za minimiziranje rizika.

Članak 103.

Objava ocjene

Agencija na europskom internetskom portalu za lijekove objavljuje konačne zaključke ocjene, preporuke, mišljenja i odluke iz članaka od 107. do 116.

Članak 104.

Javne obavijesti

1. Čim nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava izdati javnu obavijest o pitanjima farmakovigilancije u vezi s uporabom lijeka, a u svakom slučaju u trenutku objavljivanja te javne obavijesti ili prije njezina objavljivanja, obavezan je o tome obavijestiti države članice, Agenciju i Komisiju.
2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da su informacije za javnost objektivne i neobmanjujuće.
3. Osim ako je zbog zaštite javnog zdravlja potrebno izdati hitnu javnu obavijest, države članice, Agencija i Komisija obavješćuju jedna drugu najmanje 24 sata prije izdavanja javne obavijesti o pitanjima farmakovigilancije.
4. Kad je riječ o djelatnim tvarima u lijekovima koji su odobreni u više država članica, Agencija je odgovorna za koordinaciju između nadležnih tijela država članica u pogledu obavijesti o sigurnosti i dostavlja vremenski okvir za objavu informacija.
5. Uz koordinaciju Agencije države članice poduzimaju sve razumne napore kako bi se dogovorile o zajedničkoj obavijesti o sigurnosti dotičnog lijeka i vremenskom okviru za njezinu objavu. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije na zahtjev Agencije daje savjet o tim obavijestima o sigurnosti.
6. Ako Agencija ili nadležna tijela država članica javno objavljuju informacije iz stavaka 2. i 3., brišu se svi osobni podaci ili podaci poslovno povjerljive prirode, osim ako je njihovo javno objavljivanje nužno radi zaštite javnog zdravlja.

ODJELJAK 3.

EVIDENTIRANJE I PRIJAVLJIVANJE SUMNJI NA NUSPOJAVE

Članak 105.

Evidentiranje i prijavljivanje sumnji na nuspojave koje obavlja nositelj odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet evidentiraju sve sumnje na nuspojave u Uniji ili trećim zemljama na koje su upozoreni, neovisno o tome jesu li ih spontano prijavili pacijenti ili zdravstveni djelatnici ili su se pojavile u okviru studije nakon izdavanja odobrenja, uključujući podatke o uporabi lijeka izvan odobrene indikacije.
Nositelji odobrenja za stavljanje u promet osiguravaju da su te prijave dostupne na jednom mjestu unutar Unije.
Odstupajući od prvog podstavka, sumnje na nuspojave koje se pojave u okviru kliničkog ispitivanja evidentiraju se i prijavljuju u skladu s Uredbom (EU) br. 536/2014.

2. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet ne smiju odbiti razmotriti prijave sumnji na nuspojave zaprimljene od pacijenata ili zdravstvenih djelatnika elektronički putem ili na bilo koji drugi primjeren način.
3. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet elektroničkim putem dostavljaju informacije o svim sumnjama na ozbiljne nuspojave koje su se pojavile u Uniji i trećim zemljama u bazu podataka i mrežu za obradu podataka iz članka 101. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] („baza podataka Eudravigilance”) u roku od 15 dana od dana kad je dotični nositelj odobrenja za stavljanje u promet saznao za događaj.

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet elektroničkim putem dostavljaju informacije o svim sumnjama na nuspojave koje nisu ozbiljne i koje su se pojavile u Uniji u bazu podataka Eudravigilance u roku od 90 dana od dana kad je dotični nositelj odobrenja za stavljanje u promet saznao za događaj.

Za lijekove koji sadržavaju djelatne tvari s popisa publikacija koje Agencija nadzire u skladu s člankom 105. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] nositelji odobrenja za stavljanje u promet nisu obvezni u bazu podataka Eudravigilance prijavljivati sumnje na nuspojave zabilježene u publikacijama s popisa, ali su obvezni pratiti svu ostalu medicinsku literaturu i prijaviti sve sumnje na nuspojave koje su u njoj zabilježene.

4. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet utvrđuju postupke za prikupljanje točnih i provjerljivih podataka za znanstvenu ocjenu prijave sumnji na nuspojave. Također prikupljaju dodatne informacije o tim prijavama i unose ažurirane informacije u bazu podataka Eudravigilance.
5. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet surađuju s Agencijom i nadležnim tijelima država članica u otkrivanju duplikata prijave sumnji na nuspojave.
6. Ovaj se članak primjenjuje *mutatis mutandis* na poduzeća koja isporučuju lijekove koji se upotrebljavaju u skladu s člankom 3. stavcima 1. ili 2.

Članak 106.

Evidentiranje i prijavljivanje sumnji na nuspojave koje provode države članice

1. Svaka država članica evidentira sve sumnje na nuspojave koje se pojave na njezinu državnom području i na koje je upozore zdravstveni djelatnici i pacijenti. To uključuje sve odobrene lijekove i lijekove koji se upotrebljavaju u skladu s člankom 3. stavcima 1. ili 2. Države članice prema potrebi uključuju pacijente i zdravstvene djelatnike u daljnje mjere u vezi s prijavama kako bi ispunile zahtjeve iz članka 97. stavka 1. točaka (c) i (e).

Države članice osiguravaju da se takve nuspojave mogu prijavljivati putem nacionalnih internetskih portala za lijekove ili na druge načine.

2. Države članice na čijem se državnom području pojavila sumnja na nuspojavu mogu uključiti nositelja odobrenja za stavljanje u promet u daljnje mjere u vezi s prijavama.
3. Države članice surađuju s Agencijom i nositeljima odobrenja za stavljanje u promet u otkrivanju duplikata prijave sumnji na nuspojave.
4. Države članice u roku od 15 dana od primitka prijave sumnji na ozbiljne nuspojave iz stavka 1. elektroničkim putem dostavljaju prijave u bazu podataka Eudravigilance.

Države članice u roku od 90 dana od primitka prijave iz stavka 1. u bazu podataka Eudravigilance elektroničkim putem dostavljaju prijave o sumnjama na nuspojave koje nisu ozbiljne.

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet imaju pristup prijavama iz ovog stavka putem baze podataka Eudravigilance.

5. Države članice osiguravaju da prijave sumnji na nuspojave koje proizlaze iz pogreške povezane s uporabom lijeka, na koje su upozorene, budu dostupne u bazi podataka Eudravigilance te svim tijelima, organizacijama ili institucijama odgovornima za sigurnost pacijenata u toj državi članici. Također osiguravaju da su tijela odgovorna za lijekove u toj državi članici informirana o svim sumnjama na nuspojave na koje su upozorena bilo koja druga tijela u toj državi članici. Te se prijave na odgovarajući način identificiraju u obrascima iz članka 102. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].
6. Osim ako postoje opravdani razlozi koji proizlaze iz farmakovigilancijskih aktivnosti, države članice nositeljima odobrenja za stavljanje u promet ne uvode dodatne obveze u pogledu prijavljivanja sumnji na nuspojave.

ODJELJAK 4.

PERIODIČKA IZVJEŠĆA O SIGURNOSTI

Članak 107.

Periodička izvješća o sigurnosti

1. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet Agenciji dostavljaju periodička izvješća o sigurnosti koja sadržavaju:
 - (a) sažetke podataka koji su relevantni za omjer koristi i rizika lijeka, uključujući rezultate svih studija, uzimajući u obzir njihov mogući utjecaj na odobrenje za stavljanje u promet;
 - (b) znanstvenu ocjenu omjera koristi i rizika lijeka;
 - (c) sve podatke o opsegu prodaje lijeka te sve podatke o broju izdanih recepata kojima raspolaže nositelj odobrenja za stavljanje u promet, uključujući procjenu populacije koja je izložena lijeku.

U podacima dostavljenima u skladu s prvim podstavkom točkom (c) razlikuju se prodaja i količine ostvareni unutar Unije i prodaja i količine ostvareni izvan Unije.

2. Ocjena iz stavka 1. prvog podstavka točke (b) temelji na svim raspoloživim podacima, uključujući podatke iz kliničkih ispitivanja za neodobrene terapijske indikacije i populacije.

Periodička izvješća o sigurnosti podnose se u elektroničkom obliku.

3. Agencija stavlja na raspolaganje izvješća iz stavka 1. nadležnim tijelima država članica, članovima Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, Odboru za lijekove za humanu primjenu i koordinacijskoj skupini putem registra iz članka 103. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].
4. Odstupajući od stavka 1., nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova iz članka 9. ili članka 13. i nositelji registracije lijekova iz članka 126. ili članka 134.

stavka 1. obvezni su nadležnom tijelu dostaviti periodička izvješća o sigurnosti tih lijekova samo u sljedećim slučajevima:

- (a) ako je ta obveza propisana kao uvjet u odobrenju za stavljanje u promet u skladu s člancima 44. ili 45.; ili
- (b) ako nadležno tijelo to zahtijeva na temelju zabrinutosti u pogledu farmakovigilancijskih podataka ili zbog nedostatka periodičkih izvješća o sigurnosti u vezi s djelatnom tvari nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet.

Nadležno tijelo izvješća o ocjeni periodičkih izvješća o sigurnosti iz prvog podstavka dostavlja Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije, koji razmatra postoji li potreba za jedinstvenim izvješćem o ocjeni za sva odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadržavaju istu djelatnu tvar te o tome obavješćuje koordinacijsku skupinu ili Odbor za lijekove za humanu primjenu radi primjene postupaka utvrđenih u članku 108. stavku 4. i članku 110.

Članak 108.

Učestalost podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti

1. Učestalost podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti utvrđuje se u odobrenju za stavljanje u promet.

Datumi podnošenja u skladu s utvrđenom učestalošću računaju se od datuma izdavanja odobrenja za stavljanje u promet.

2. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet koja su izdana prije 21. srpnja 2012. i za koja učestalost i datumi podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti nisu propisani kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnose periodička izvješća o sigurnosti u skladu s drugim podstavkom dok se u odobrenju za stavljanje u promet ne utvrdi druga učestalost ili drugi datumi podnošenja izvješća u skladu sa stavcima 4., 5. i 6.

Periodička izvješća o sigurnosti bez odgode se podnose nadležnim tijelima na zahtjev:

- (a) ako lijek još nije stavljen u promet, najmanje svakih šest mjeseci nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet i do stavljanja u promet;
 - (b) ako je lijek stavljen u promet, najmanje svakih šest mjeseci tijekom prve dvije godine nakon prvog stavljanja u promet, jednom godišnje tijekom sljedeće dvije godine, a nakon toga svake tri godine.
3. Stavak 2. primjenjuje se i na lijekove koji su odobreni samo u jednoj državi članici i na koje se ne primjenjuje stavak 4.
 4. Ako lijekovi koji su predmet različitih odobrenja za stavljanje u promet sadržavaju istu djelatnu tvar ili istu kombinaciju djelatnih tvari, učestalost i datumi podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti koji proizlaze iz primjene stavaka 1. i 2. mogu se izmijeniti i uskladiti kako bi se omogućila jedinstvena ocjena u okviru postupka podjele zadaća u vezi s periodičkim izvješćem o sigurnosti i utvrdio referentni datum Unije od kojeg se računaju datumi podnošenja.

Usklađenu učestalost podnošenja izvješća i referentni datum Unije nakon savjetovanja s Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije može utvrditi jedno od sljedećih tijela:

- (a) Odbor za lijekove za humanu primjenu, ako je barem jedno od odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadržavaju dotičnu djelatnu tvar izdano prema centraliziranom postupku iz članka 3. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004];
- (b) koordinacijska skupina, u slučajevima koji nisu obuhvaćeni točkom (a).

Agencija objavljuje usklađenu učestalost podnošenja izvješća utvrđenu u skladu s prvim i drugim podstavkom. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet u skladu s time podnose zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet.

- 5. Za potrebe stavka 4. referentni datum Unije za lijekove koji sadržavaju istu djelatnu tvar ili istu kombinaciju djelatnih tvari je jedan od sljedećih:
 - (a) datum izdavanja prvog odobrenja za stavljanje u promet u Uniji lijeka koji sadržava tu djelatnu tvar ili tu kombinaciju djelatnih tvari;
 - (b) ako datum iz točke (a) nije moguće utvrditi, prvi poznati datumi odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji sadržava tu djelatnu tvar ili tu kombinaciju djelatnih tvari.
- 6. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet mogu Odboru za lijekove za humanu primjenu ili koordinacijskoj skupini, ovisno o slučaju, podnijeti zahtjev za određivanje referentnih datuma Unije ili za promjenu učestalosti podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti na temelju jednog od sljedećih razloga:
 - (a) zbog razloga povezanih s javnim zdravljem;
 - (b) kako bi se izbjeglo udvostručivanje ocjene;
 - (c) radi međunarodnog usklađivanja.

Ti se zahtjevi dostavljaju u pisanom obliku i obrazlažu. Nakon savjetovanja s Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije Odbor za lijekove za humanu primjenu ili koordinacijska skupina odobrava ili odbija takve zahtjeve. Agencija objavljuje sve izmjene datuma ili učestalosti podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet u skladu s time podnose zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet.

- 7. Agencija popis referentnih datuma Unije i učestalost podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti objavljuje na europskom internetskom portalu za lijekove.

Svaka izmjena datuma i učestalosti podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti navedenih u odobrenju za stavljanje u promet koja proizlazi iz primjene stavaka 4., 5. i 6. stupa na snagu četiri mjeseca od datuma objave iz prvog podstavka.

Članak 109.

Ocjena periodičkih izvješća o sigurnosti

Nadležna tijela država članica ocjenjuju periodička izvješća o sigurnosti kako bi utvrdila postoje li novi rizici i jesu li se rizici promijenili te je li se promijenio omjer koristi i rizika lijekova.

Članak 110.

Jedinstvena ocjena periodičkih izvješća o sigurnosti

- 1. Jedinstvena ocjena periodičkih izvješća o sigurnosti provodi se za lijekove koji su odobreni u više država članica i, u slučajevima iz članka 108. stavaka 4., 5. i 6., za

sve lijekove koji sadržavaju istu djelatnu tvar ili istu kombinaciju djelatnih tvari i za koje su određeni referentni datum Unije i učestalost podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti.

Jedinstvenu ocjenu provodi:

- (a) država članica koju je imenovala koordinacijska skupina, ako nijedno predmetno odobrenje za stavljanje u promet nije izdano prema centraliziranom postupku iz članka 3. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]; ili
- (b) izvjestitelj kojeg je imenovao Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ako je barem jedno predmetno odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku iz članka 3. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

Pri odabiru države članice u skladu s drugim podstavkom točkom (a) koordinacijska skupina uzima u obzir obavlja li neka država članica funkciju referentne države članice u skladu s poglavljem III. odjeljcima 3. i 4.

2. Država članica ili izvjestitelj, ovisno o slučaju, sastavljaju izvješće o ocjeni u roku od 60 dana od primitka periodičkog izvješća o sigurnosti i šalju ga Agenciji i dotičnim državama članicama. Agencija izvješće šalje nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

Država članica i nositelj odobrenja za stavljanje u promet mogu u roku od 30 dana od primitka izvješća o ocjeni dostaviti primjedbe Agenciji i izvjestitelju ili državi članici.

3. Nakon primitka primjedbi iz stavka 2. izvjestitelj ili država članica u roku od 15 dana ažuriraju izvješće o ocjeni uzimajući u obzir sve dostavljene primjedbe i prosljeđuju ga Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije na svojem sljedećem sastanku donosi izvješće o ocjeni s dodatnim izmjenama ili bez njih te izdaje preporuku. U preporuci se navode različita stajališta uz njihovo obrazloženje. Agencija doneseno izvješće o ocjeni i preporuku unosi u registar uspostavljen na temelju članka 103. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] te ih prosljeđuje nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 111.

Regulatorne mjere u vezi s periodičkim izvješćima o sigurnosti

Nakon ocjene periodičkih izvješća o sigurnosti iz članka 107. nadležna tijela država članica razmatraju jesu li potrebne mjere u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet dotičnog lijeka te prema potrebi zadržavaju, izmjenjuju, suspendiraju ili ukidaju odobrenje za stavljanje u promet.

Članak 112.

Postupak donošenja regulatornih mjera u vezi s periodičkim izvješćima o sigurnosti

1. Ako se u jedinstvenoj ocjeni periodičkih izvješća o sigurnosti u skladu s člankom 110. stavkom 1. preporučuju mjere koje se odnose na više odobrenja za stavljanje u promet, od kojih nijedno nije odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku, koordinacijska skupina u roku od 30 dana od primitka izvješća o ocjeni Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije razmatra izvješće o ocjeni i zauzima stajalište o zadržavanju, izmjeni, suspenziji ili

ukidanju dotičnih odobrenja za stavljanje u promet, uključujući vremenski okvir za provedbu dogovorenog stajališta.

2. Ako države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini konsenzusom postignu dogovor o mjerama koje je potrebno poduzeti, predsjednik bilježi dogovor i šalje ga nositelju odobrenja za stavljanje u promet i državama članicama. Države članice donose potrebne mjere za zadržavanje, izmjenu, suspenziju ili ukidanje dotičnih odobrenja za stavljanje u promet u skladu s vremenskim okvirom za provedbu utvrđenim u dogovoru.

U slučaju izmjene nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi nadležnim tijelima država članica odgovarajući zahtjev za izmjenu, uključujući ažurirani sažetak opisa svojstava lijeka i ažuriranu uputu o lijeku u skladu s utvrđenim vremenskim okvirom za provedbu.

Ako se dogovor ne može postići konsenzusom, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini prosljeđuje se Komisiji, koja primjenjuje postupak iz članka 42.

Ako se dogovor koji su postigle države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini ili stajalište većine država članica razlikuje od preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, koordinacijska skupina tom dogovoru ili stajalištu većine prilaže detaljno objašnjenje znanstvene osnove za razlike zajedno s preporukom.

3. Ako se u jedinstvenoj ocjeni periodičkih izvješća o sigurnosti u skladu s člankom 110. stavkom 1. preporučuju mjere koje se odnose na više odobrenja za stavljanje u promet, od kojih je barem jedno odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku, Odbor za lijekove za humanu primjenu u roku od 30 dana od primitka izvješća Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije razmatra izvješće i donosi mišljenje o zadržavanju, izmjeni, suspenziji ili ukidanju dotičnih odobrenja za stavljanje u promet, uključujući vremenski okvir za provedbu mišljenja.
4. Ako se mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu iz stavka 3. razlikuje od preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, Odbor za lijekove za humanu primjenu svojem mišljenju prilaže detaljno objašnjenje znanstvene osnove za razlike zajedno s preporukom.
5. Na temelju mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu iz stavka 3. Komisija putem provedbenih akata:
 - (a) donosi odluku upućenu državama članicama o mjerama koje treba poduzeti u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet koja su izdale države članice i koja su obuhvaćena postupkom iz ovog odjeljka; i
 - (b) ako se u mišljenju navodi da su potrebne regulatorne mjere u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet, donosi odluku o izmjeni, suspenziji ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet koja su izdana prema centraliziranom postupku i obuhvaćena postupkom iz ovog odjeljka.
6. Članak 42. primjenjuje se na donošenje odluke iz stavka 5. točke (a) i na njezinu provedbu u državama članicama.
7. Članak 13. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] primjenjuje se na odluku iz stavka 5. točke (b). Ako Komisija donese takvu odluku, ona može donijeti i odluku

upućenu državama članicama na temelju članka 55. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

ODJELJAK 5.

DETEKCIJA SIGNALA

Članak 113.

Praćenje i detekcija signala

1. U pogledu lijekova odobrenih u skladu s poglavljem III. nadležna tijela država članica u suradnji s Agencijom poduzimaju sljedeće mjere:
 - (a) prate ishod mjera za minimiziranje rizika iz planova upravljanja rizikom i uvjeta iz članaka 44. i 45. te sve obveze uvedene u skladu s člankom 87.;
 - (b) procjenjuju ažuriranja sustava upravljanja rizikom;
 - (c) prate podatke u bazi podataka Eudravigilance kako bi utvrdila postoje li novi rizici i jesu li se rizici promijenili te utječu li ti rizici na omjer koristi i rizika.
2. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije provodi početnu analizu i određuje prioritet signala o novim ili promijenjenim rizicima te promjenama omjera koristi i rizika. Ako smatra da je potrebno daljnje postupanje, procjena tih signala i dogovor o daljnjem postupanju u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet provode se u vremenskom okviru razmjernom opsegu i ozbiljnosti problema.
3. Agencija i nadležna tijela država članica te nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavješćuju jedni druge u slučaju novih ili promijenjenih rizika te promjena omjera koristi i rizika.
4. Države članice osiguravaju da nositelji odobrenja za stavljanje u promet obavješćuju Agenciju i nadležna tijela država članica u slučaju novih ili promijenjenih rizika te promjena omjera koristi i rizika.

ODJELJAK 6.

HITNI POSTUPAK UNIJE

Članak 114.

Pokretanje hitnog postupka Unije

1. Država članica ili Komisija, ovisno o slučaju, na temelju zabrinutosti koja proizlazi iz ocjene podataka iz farmakovigilancijskih aktivnosti, pokreće postupak predviđen u ovom odjeljku („hitni postupak Unije”) obavješćivanjem drugih država članica, Agencije i Komisije u sljedećim slučajevima:
 - (a) ako razmatra suspenziju ili ukidanje odobrenja za stavljanje u promet;
 - (b) ako razmatra zabranu opskrbe lijekom;
 - (c) ako razmatra odbijanje obnove odobrenja za stavljanje u promet; ili
 - (d) ako je nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavijesti da je na temelju zabrinutosti u pogledu sigurnosti prekinuo stavljanje lijeka u promet ili poduzeo mjere za povlačenje odobrenja za stavljanje u promet ili namjerava

poduzeti takve mjere ili nije podnio zahtjev za obnovu odobrenja za stavljanje u promet.

2. Država članica ili Komisija, ovisno o slučaju, na temelju zabrinutosti koja proizlazi iz ocjene podataka iz farmakovigilancijskih aktivnosti, obavješćuje druge države članice, Agenciju i Komisiju ako smatra da je potrebna nova kontraindikacija, smanjenje preporučene doze ili ograničenje terapijskih indikacija lijeka. U obavijesti se navode mjere koje se razmatraju i razlozi za njihovo provođenje.

Države članice ili Komisija, ovisno o slučaju, pokreću hitni postupak Unije ako se smatra da je nužno hitno djelovanje u bilo kojem od slučajeva iz prvog podstavka.

Ako nije pokrenut hitni postupak Unije, u slučaju lijekova odobrenih u skladu s poglavljem III. odjeljcima 3. i 4. o predmetu se obavješćuje koordinacijsku skupinu.

Članak 95. primjenjuje se kad su uključeni interesi Unije.

3. Ako je hitni postupak Unije pokrenut, Agencija provjerava odnosi li se zabrinutost u pogledu sigurnosti i na lijekove koji nisu obuhvaćeni obavijesti ili je zajednička svim lijekovima koji pripadaju istom skupu ili terapijskom razredu.

Ako je dotični lijek odobren u više država članica, Agencija bez nepotrebne odgode obavješćuje pokretača hitnog postupka Unije o ishodu provjere te se primjenjuju postupci utvrđeni u člancima 115. i 116. U protivnom zabrinutosti u pogledu sigurnosti otklanja dotična država članica. Agencija ili država članica, ovisno o slučaju, informaciju o pokretanju hitnog postupka Unije stavlja na raspolaganje nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

4. Ne dovodeći u pitanje stavke 1. i 2. te članke 115. i 116., ako je za zaštitu javnog zdravlja nužno hitno djelovanje, država članica može suspendirati odobrenje za stavljanje u promet i zabraniti upotrebu dotičnog lijeka na svojem državnom području do donošenja konačne odluke u hitnom postupku Unije. O razlozima za takvu mjeru obavješćuje Komisiju, Agenciju i druge države članice najkasnije sljedeći radni dan.

5. Komisija može u bilo kojoj fazi postupka iz članaka 115. i 116. od države članice u kojoj je lijek odobren zatražiti da odmah poduzme privremene mjere.

Ako područje primjene postupka, kako je utvrđeno u skladu sa stavcima 1. i 2., uključuje lijekove koji su obuhvaćeni odobrenjima za stavljanje u promet izdanima prema centraliziranom postupku, Komisija može u bilo kojoj fazi hitnog postupka Unije odmah poduzeti privremene mjere u vezi s tim odobrenjima za stavljanje u promet.

6. Obavijesti iz ovog članka mogu se odnositi na pojedinačni lijek ili na skup lijekova ili terapijski razred.

Ako utvrdi da se zabrinutost u pogledu sigurnosti odnosi i na lijekove koji nisu obuhvaćeni obavijesti ili da je ta zabrinutost u pogledu sigurnosti zajednička svim lijekovima koji pripadaju istom skupu ili terapijskom razredu, Agencija na odgovarajući način proširuje područje primjene postupka.

Ako se područje primjene hitnog postupka Unije odnosi na skup lijekova ili terapijski razred, u taj se postupak uključuju i lijekovi koji su obuhvaćeni odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku i koji pripadaju tom skupu ili razredu.

7. Pri dostavljanju obavijesti iz stavaka 1. i 2. država članica stavlja na raspolaganje Agenciji sve relevantne znanstvene informacije kojima raspolaže i sve ocjene koje je provela država članica.

Članak 115.

Znanstvena ocjena u okviru hitnog postupka Unije

1. Nakon primitka informacija iz članka 114. stavaka 1. i 2. Agencija na europskom internetskom portalu za lijekove objavljuje pokretanje hitnog postupka Unije. Države članice mogu usporedno s tim objaviti pokretanje postupka na svojim nacionalnim internetskim portalima za lijekove.

U objavi se navodi predmet upućen Agenciji u skladu s člankom 114. te dotični lijekovi i, ako je primjenjivo, dotične djelatne tvari. Objava sadržava informacije o pravu nositelja odobrenja za stavljanje u promet, zdravstvenih djelatnika i javnosti da Agenciji dostave informacije relevantne za postupak te o načinu dostave tih informacija.

2. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije ocjenjuje predmet dostavljen Agenciji u skladu s člankom 114. Izvjestitelj iz članka 152. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] blisko surađuje s izvjestiteljem kojeg je imenovao Odbor za lijekove za humanu primjenu i s referentnom državom članicom za dotični lijek.

Za potrebe ocjene iz prvog podstavka nositelj odobrenja za stavljanje u promet može dostaviti primjedbe u pisanom obliku.

Ako hitnost predmeta to dozvoljava, Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije može održati javna saslušanja ako to smatra opravdanim, posebno zbog opsega i ozbiljnosti zabrinutosti u pogledu sigurnosti. Saslušanja se održavaju u skladu s modalitetima koje je utvrdila Agencija i najavljuju na europskom internetskom portalu za lijekove. U najavi se navode modaliteti sudjelovanja.

Agencija uz savjetovanje s dotičnim strankama sastavlja poslovnik o organizaciji i održavanju javnih saslušanja u skladu s člankom 163. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

Ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet ili druga osoba koja namjerava dostaviti informacije raspolaže povjerljivim podacima koji su relevantni za predmet postupka, može zatražiti dopuštenje da te podatke iznese Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije na saslušanju koje nije javno.

3. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije u roku od 60 dana od dostave informacija izdaje preporuku u kojoj navodi razloge na kojima se ta preporuka temelji, uzimajući u obzir terapijski učinak lijeka. U preporuci se navode različita stajališta uz njihovo obrazloženje. U hitnim slučajevima Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije može se na temelju prijedloga svojeg predsjednika dogovoriti o kraćem roku. Preporuka sadržava jedan ili više sljedećih zaključaka:

- (a) ne zahtijeva se daljnja ocjena ili mjera na razini Unije;
- (b) nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi provesti dodatnu ocjenu podataka i na temelju rezultata te ocjene poduzeti daljnje mjere;

- (c) nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi naručiti studiju sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja i provesti naknadnu ocjenu rezultata te studije;
 - (d) države članice ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebali bi provesti mjere za minimiziranje rizika;
 - (e) odobrenje za stavljanje u promet trebalo bi suspendirati, ukinuti ili ga ne bi trebalo obnoviti;
 - (f) odobrenje za stavljanje u promet trebalo bi izmijeniti.
4. Za potrebe stavka 3. točke (d) u preporuci se navode predložene mjere za minimiziranje rizika i svi uvjeti ili ograničenja kojima bi trebalo podlijegati odobrenje za stavljanje u promet, uključujući vremenski okvir za provedbu.
5. Za potrebe stavka 3. točke (f), ako se preporučuje izmjena ili dodavanje informacija u sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje ili uputu o lijeku, u preporuci se predlaže tekst tih izmijenjenih ili dodanih informacija i navodi gdje bi se u opisu svojstava lijeka, označivanju ili uputi o lijeku taj tekst trebao nalaziti.

Članak 116.

Daljnje postupanje na temelju preporuke izdane u okviru hitnog postupka Unije

1. Ako područje primjene hitnog postupka Unije, kako je utvrđeno u skladu s člankom 114. stavkom 6., ne uključuje nijedno odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku, koordinacijska skupina u roku od 30 dana od primitka preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije razmatra preporuku i zauzima stajalište o zadržavanju, izmjeni, suspenziji, ukidanju ili odbijanju obnove dotičnog odobrenja za stavljanje u promet, uključujući vremenski okvir za provedbu dogovorenog stajališta. Ako je potrebno hitno zauzeti stajalište, koordinacijska skupina može se na temelju prijedloga svojeg predsjednika dogovoriti o kraćem roku.
2. Ako države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini konsenzusom postignu dogovor o mjerama koje je potrebno poduzeti, predsjednik bilježi dogovor i šalje ga nositelju odobrenja za stavljanje u promet i državama članicama. Države članice donose potrebne mjere za zadržavanje, izmjenu, suspenziju, ukidanje ili odbijanje obnove dotičnog odobrenja za stavljanje u promet u skladu s vremenskim okvirom za provedbu utvrđenim u dogovoru.

Ako je dogovorena izmjena, nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi nadležnim tijelima država članica odgovarajući zahtjev za izmjenu, uključujući ažurirani sažetak opisa svojstava lijeka i ažuriranu uputu o lijeku, u utvrđenom roku za provedbu.

Ako se dogovor ne može postići konsenzusom, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini prosljeđuje se Komisiji, koja primjenjuje postupak iz članka 42.

Ako se dogovor koji su postigle države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini ili stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini razlikuje od preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, koordinacijska skupina tom dogovoru ili stajalištu većine prilaže detaljno objašnjenje znanstvene osnove za razlike zajedno s preporukom.

3. Ako područje primjene postupka, kako je utvrđeno u skladu s člankom 114. stavkom 6., uključuje barem jedno odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku, Odbor za lijekove za humanu primjenu u roku od 30 dana od primitka preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije razmatra preporuku i donosi mišljenje o zadržavanju, izmjeni, suspenziji, ukidanju ili odbijanju obnove dotičnog odobrenja za stavljanje u promet. Ako je potrebno hitno donijeti mišljenje, Odbor za lijekove za humanu primjenu može se na temelju prijedloga svojeg predsjednika dogovoriti o kraćem roku.

Ako se mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu razlikuje od preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, Odbor za lijekove za humanu primjenu svojem mišljenju prilaže detaljno objašnjenje znanstvene osnove za razlike zajedno s preporukom.
4. Na temelju mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu iz stavka 3. Komisija putem provedbenih akata:
 - (a) donosi odluku upućenu državama članicama o mjerama koje je potrebno poduzeti u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet koja izdaju države članice i koja podliježu hitnom postupku Unije;
 - (b) ako se u mišljenju navodi da su potrebne regulatorne mjere u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet, donosi odluku o izmjeni, suspenziji, ukidanju ili odbijanju obnove odobrenja za stavljanje u promet koja su izdana prema centraliziranom postupku i obuhvaćena postupkom iz ovog odjeljka.
5. Članak 42. primjenjuje se na donošenje odluke iz stavka 4. točke (a) i na njezinu provedbu u državama članicama.
6. Članak 13. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] primjenjuje se na odluku iz stavka 4. točke (b). Ako Komisija donese takvu odluku, ona može donijeti i odluku upućenu državama članicama na temelju članka 55. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

ODJELJAK 7.

NADZOR STUDIJA SIGURNOSTI LIJEKA NAKON IZDAVANJA ODOBRENJA

Članak 117.

Neintervencijske studije sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja

1. Ovaj odjeljak primjenjuje se na neintervencijske studije sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja koje pokreće, vodi ili financira nositelj odobrenja za stavljanje u promet, dobrovoljno ili na temelju obveza uvedenih u skladu sa stavicima 44. ili 87., i koje uključuju prikupljanje podataka o sigurnosti od pacijenata ili zdravstvenih djelatnika.
2. Ovim odjeljkom ne dovode se u pitanje zahtjevi država članica i Unije u pogledu osiguravanja dobrobiti i prava sudionika u neintervencijskim studijama sigurnosti nakon izdavanja odobrenja.
3. Studije se ne provode ako se njihovim provođenjem promiče uporaba lijeka.

4. Plaćanja zdravstvenim djelatnicima za sudjelovanje u neintervencijskim studijama sigurnosti nakon izdavanja odobrenja ograničena su na naknadu za uloženo vrijeme i nastale troškove.
5. Nadležno tijelo države članice može od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatražiti da nadležnim tijelima država članica u kojima se studija provodi dostavi protokol i izvješća o napretku.
6. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u roku od 12 mjeseci od završetka prikupljanja podataka dostavlja završno izvješće o studiji nadležnim tijelima država članica u kojima je studija provedena.
7. Tijekom provođenja studije nositelj odobrenja za stavljanje u promet prati dobivene podatke i razmatra njihov utjecaj na omjer koristi i rizika dotičnog lijeka.
U skladu s člankom 90. sve nove informacije koje bi mogle utjecati na ocjenu omjera koristi i rizika lijeka dostavljaju se nadležnim tijelima države članice u kojoj je lijek odobren.
Obveza utvrđena u drugom podstavku ne dovodi u pitanje informacije o rezultatima studija koje nositelj odobrenja za stavljanje u promet stavlja na raspolaganje putem periodičkih izvješća o sigurnosti iz članka 107.
8. Članci od 118. do 121. primjenjuju se isključivo na studije iz stavka 1. koje se provode na temelju obveze određene u skladu s člancima 44. ili 87.

Članak 118.

Utvrđivanje protokola za neintervencijsku studiju sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja

1. Prije provođenja studije nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije nacrt protokola, osim za studije koje se provode samo u jednoj državi članici koja zahtijeva provođenje studije u skladu s člankom 87. Za takve studije nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja nacrt protokola nadležnom tijelu države članice u kojoj se studija provodi.
2. Nadležno tijelo države članice ili Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ovisno o slučaju, u roku od 60 dana od dostave nacrta protokola iz stavka 1. izdaje:
 - (a) obavijest o prihvaćanju nacrta protokola;
 - (b) obavijest o prigovoru s detaljnim razlozima za prigovor, ako:
 - i. smatra da provođenje studije promiče uporabu lijeka;
 - ii. smatra da ustroj studije ne ispunjava ciljeve studije; ili
 - (c) dopis kojim obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet da je studija kliničko ispitivanje obuhvaćeno područjem primjene Uredbe (EU) br. 536/2014.
3. Studija može započeti tek nakon što nadležno tijelo države članice ili Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ovisno o slučaju, izda pisanu obavijest o prihvaćanju.

Ako je izdana obavijest o prihvaćanju nacrta protokola iz stavka 2. točke (a), nositelj odobrenja za stavljanje u promet prosljeđuje protokol nadležnim tijelima država

članica u kojima se studija treba provesti te nakon toga može započeti studiju u skladu s prihvaćenim protokolom.

Članak 119.

Ažuriranje protokola za neintervencijsku studiju sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja

Nakon početka studije sve značajne izmjene protokola dostavljaju se nadležnom tijelu države članice ili Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ovisno o slučaju, prije njihove provedbe. Nadležno tijelo države članice ili Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ovisno o slučaju, ocjenjuje izmjene i obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet o prihvaćanju ili prigovoru. Ako je primjenjivo, nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavješćuje države članice u kojima se provodi studija.

Članak 120.

Završno izvješće o neintervencijskoj studiji sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja

1. Nakon završetka studije završno izvješće o studiji dostavlja se nadležnom tijelu države članice ili Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije u roku od 12 mjeseci od završetka prikupljanja podataka, osim ako nadležno tijelo države članice ili Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ovisno o slučaju, odobri izuzeće u pisanom obliku.
2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet ocjenjuje utječu li rezultati studije na odobrenje za stavljanje u promet i, prema potrebi, podnosi nadležnim tijelima država članica zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet.
3. Uz završno izvješće o studiji nositelj odobrenja za stavljanje u promet nadležnom tijelu države članice ili Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije elektronički dostavlja sažetak rezultata studije.

Članak 121.

Preporuke nakon dostave završnog izvješća o neintervencijskoj studiji sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja

1. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije može na temelju rezultata studije i nakon savjetovanja s nositeljem odobrenja za stavljanje u promet dati preporuke u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet uz navođenje razloga na kojima se te preporuke temelje. U preporuci se navode različita stajališta uz njihovo obrazloženje.
2. Pri davanju preporuka o izmjeni, suspenziji ili ukidanju nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini dogovaraju stajalište o predmetu uzimajući u obzir preporuku iz stavka 1. i navode vremenski okvir za provedbu dogovorenog stajališta.

Ako države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini konsenzusom postignu dogovor o mjerama koje je potrebno poduzeti, predsjednik bilježi dogovor i šalje ga nositelju odobrenja za stavljanje u promet i državama članicama. Države članice donose potrebne mjere u pogledu izmjene, suspenzije ili ukidanja dotičnog odobrenja za stavljanje u promet u skladu s vremenskim okvirom za provedbu utvrđenim u dogovoru.

Ako je dogovorena izmjena, nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi nadležnim tijelima države članice odgovarajući zahtjev za izmjenu, uključujući ažurirani sažetak opisa svojstava lijeka i ažuriranu uputu o lijeku, u utvrđenom roku za provedbu.

Dogovor se objavljuje na europskom internetskom portalu za lijekove uspostavljenom u skladu s člankom 104. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

3. Ako se dogovor ne može postići konsenzusom, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini prosljeđuje se Komisiji, koja primjenjuje postupak iz članka 42.
4. Ako se dogovor koji su postigle države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini ili stajalište većine država članica razlikuje od preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, koordinacijska skupina tom dogovoru ili stajalištu većine prilaže detaljno objašnjenje znanstvene osnove za razlike zajedno s preporukom.

ODJELJAK 8.

PROVEDBA, SMJERNICE I IZVJEŠĆIVANJE

Članak 122.

Provedbene mjere povezane s farmakovigilancijskim aktivnostima

1. Kako bi se uskladila provedba farmakovigilancijskih aktivnosti utvrđenih ovom Direktivom, Komisija donosi provedbene mjere u sljedećim područjima za koja su utvrđene farmakovigilancijske aktivnosti u Prilogu I., člancima 96., 99., 100., od 105. do 107., 113., 118. i 120. utvrđivanjem:
 - (a) sadržaja i pravila o održavanju glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu koji vodi nositelj odobrenja za stavljanje u promet;
 - (b) minimalnih zahtjeva u pogledu sustava kvalitete za provođenje farmakovigilancijskih aktivnosti od strane nadležnih tijela država članica i nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
 - (c) pravila o korištenju međunarodno dogovorene terminologije, formata i standarda za provođenje farmakovigilancijskih aktivnosti;
 - (d) minimalnih zahtjeva za praćenje podataka u bazi podataka Eudravigilance kako bi se ustanovilo postoje li novi rizici i jesu li se rizici promijenili;
 - (e) formata i sadržaja elektroničkog prijavljivanja sumnji na nuspojave od strane država članica i nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
 - (f) formata i sadržaja elektroničkih periodičkih izvješća o sigurnosti i planova upravljanja rizikom;
 - (g) formata protokola, sažetaka i završnih izvješća o studijama sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja.
2. Te mjere uzimaju u obzir rad na međunarodnom usklađivanju provedenom u području farmakovigilancije. Te se mjere donose u skladu s regulatornim postupkom iz članka 214. stavka 2.

Članak 123.

Smjernice za olakšavanje provedbe farmakovigilancijskih aktivnosti

Agencija u suradnji s nadležnim tijelima država članica i drugim zainteresiranim stranama sastavlja:

- (a) smjernice o dobroj farmakovigilancijskoj praksi za nadležna tijela i nositelje odobrenja za stavljanje u promet;
- (b) znanstvene smjernice o studijama djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja.

Članak 124.

Izvješćivanje o farmakovigilancijskim zadaćama

Komisija svake tri godine objavljuje izvješće o farmakovigilancijskim zadaćama koje obavljaju države članice i Agencija. Prvo izvješće objavljuje se do [tri godine nakon datuma početka primjene [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]].

Poglavlje X. Homeopatski lijekovi i tradicionalni biljni lijekovi

ODJELJAK 1.

POSEBNE ODREDBE KOJE SE PRIMJENJUJU NA HOMEOPATSKE LIJEKOVE

Članak 125.

Registracija ili odobrenje homeopatskih lijekova

1. Države članice osiguravaju da se homeopatski lijekovi koji se proizvode i stavljaju u promet u Uniji registriraju u skladu s člancima 126. i 127. ili odobre u skladu s člankom 133. stavkom 1., osim kad su ti homeopatski lijekovi obuhvaćeni registracijom ili odobrenjem izdanima u skladu s nacionalnim zakonodavstvom 31. prosinca 1993. ili prije tog datuma. Na registracije se primjenjuju poglavlje III. odjeljci 3. i 4. te članak 38. stavci 1., 2. i 3.
2. Države članice za homeopatske lijekove utvrđuju pojednostavnjeni postupak registracije iz članka 126.

Članak 126.

Pojednostavnjeni postupak registracije homeopatskih lijekova

1. Pojednostavnjeni postupak registracije može se provesti za homeopatske lijekove koji ispunjavaju sve sljedeće uvjete:
 - (a) namijenjeni su za oralnu ili vanjsku primjenu;
 - (b) na označivanju lijeka ili bilo kojim informacijama povezanima s njim nisu navedene posebne terapijske indikacije;
 - (c) stupanj razrjeđenja dovoljan je da jamči sigurnost lijeka.

Za potrebe točke (c), lijek ne smije sadržavati više od jednog dijela izvorne tinkture na 10 000 dijelova ili više od 1/100 najmanje doze koja se koristi u alopatriji, za

djelatne tvari zbog čije bi se prisutnosti u alopatskom lijeku obvezno izdavao na liječnički recept.

Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi izmjene prvog podstavka točke (c) kako bi se u obzir uzeo znanstveni napredak.

Države članice u trenutku registracije određuju način izdavanja homeopatskog lijeka.

2. Kriteriji i pravila postupka iz članka 1. stavka 10. točke (c), članka 30., poglavlja III. odjeljka 6., članaka 191., 195. i 204. po analogiji se primjenjuju na pojednostavnjeni postupak registracije homeopatskih lijekova, uz iznimku dokaza o terapijskoj djelotvornosti.

Članak 127.

Uvjeti za podnošenje zahtjeva za pojednostavnjeni postupak registracije

Zahtjev za pojednostavnjeni postupak registracije može obuhvaćati seriju homeopatskih lijekova pripremljenih iz istog homeopatskog izvora ili više njih. Uz zahtjev se prilaže sljedeće za dokazivanje, posebno, farmaceutske kakvoće i homogenosti serija dotičnog homeopatskog lijeka:

- (a) znanstveni naziv ili drugi naziv iz farmakopeje jednog ili više homeopatskih izvora te različiti putovi primjene, farmaceutski oblici i stupanj razrjeđenja za koje se traži registracija;
- (b) dokumentacija u kojoj se opisuje kako se homeopatski izvor ili izvori dobivaju i kontroliraju te kojom se dokazuje njihova homeopatska uporaba na temelju odgovarajućih bibliografskih podataka;
- (c) dokumentacija o proizvodnji i kontroli za svaki farmaceutski oblik i opis metode razrjeđivanja i potenciranja;
- (d) proizvodna dozvola za dotični homeopatski lijek;
- (e) preslike svih izdanih registracija ili odobrenja za isti homeopatski lijek u drugim državama članicama;
- (f) jedan ili više nacрта (*mock-up*) vanjskog pakiranja i unutarnjeg pakiranja homeopatskog lijeka za koji se traži registracija;
- (g) podaci o stabilnosti homeopatskog lijeka.

Članak 128.

Primjena decentraliziranog postupka i postupka uzajamnog priznavanja na homeopatske lijekove

1. Članak 38. stavci 4. i 6., članci od 39. do 42. i članak 95. ne primjenjuju se na homeopatske lijekove iz članka 126.
2. Poglavlje III. odjeljci od 3. do 5. ne primjenjuju se na homeopatske lijekove iz članka 133. stavka 2.

Članak 129.

Označivanje homeopatskih lijekova

Homeopatski lijekovi, osim onih iz članka 126. stavka 1., označuju se u skladu s odredbama poglavlja VI., a u označivanju homeopatskih lijekova jasno i čitljivo se naznačuje da su homeopatske prirode.

Članak 130.

Posebni zahtjevi za označivanje određenih homeopatskih lijekova

1. Osim jasne oznake „homeopatski lijek”, označivanje te, prema potrebi, uputa o homeopatskim lijekovima iz članka 126. stavka 1. sadržava samo sljedeće informacije:
 - (a) znanstveni naziv jednog ili više homeopatskih izvora iza kojeg se navodi stupanj razrjeđenja, korištenjem simbola iz farmakopeje u skladu s člankom 4. stavkom 62.;
 - (b) naziv i adresu nositelja registracije, te, prema potrebi, proizvođača;
 - (c) način primjene, i, prema potrebi, put primjene;
 - (d) farmaceutski oblik;
 - (e) jasno naznačen datum isteka roka valjanosti (mjesec, godina);
 - (f) sadržaj pakiranja;
 - (g) posebne mjere čuvanja, ako su potrebne;
 - (h) posebno upozorenje za lijek, ako je potrebno;
 - (i) broj proizvodne serije;
 - (j) broj registracije;
 - (k) oznaku „homeopatski lijek bez odobrenih terapijskih indikacija”;
 - (l) upozorenje kojim se korisnik savjetuje da se obrati liječniku ako simptomi ustraju.

U vezi s prvim podstavkom točkom (a), ako homeopatski lijek sadržava dva ili više izvora, na označivanju se uz znanstvene nazive izvora može navesti i izmišljeni naziv.

2. Neovisno o stavku 1., države članice mogu zahtijevati uporabu određenih vrsta označivanja radi navođenja:
 - (a) cijene homeopatskog lijeka;
 - (b) uvjeta za naknadu troškova od strane tijela socijalne sigurnosti.

Članak 131.

Oglašavanje homeopatskih lijekova

1. Poglavlje XIII. primjenjuje se na homeopatske lijekove.
2. Odstupajući od stavka 1., članak 176. stavak 1. ne primjenjuje se na lijekove iz članka 126. stavka 1.

Međutim, za oglašavanje takvih homeopatskih lijekova smiju se koristiti samo informacije iz članka 130. stavka 1.

Članak 132.

Razmjena informacija o homeopatskim lijekovima

Države članice razmjenjuju sve informacije potrebne za osiguranje kakvoće i sigurnosti homeopatskih lijekova koji se proizvode i stavljaju u promet u Uniji, a posebno informacije iz članaka 202. i 203.

Članak 133.

Ostali zahtjevi za homeopatske lijekove

1. Za homeopatske lijekove osim onih iz članka 126. stavka 1. izdaje se odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 6. i člancima od 9. do 14. te se označuju u skladu s poglavljem VI.
2. Država članica može na svojem državnom području uvesti ili zadržati posebna pravila o nekliničkim ispitivanjima i kliničkim studijama homeopatskih lijekova osim onih iz članka 126. stavka 1. u skladu s načelima i obilježjima homeopatije koja se primjenjuju u toj državi članici.
U tom slučaju dotična država članica obavješćuje Komisiju o posebnim pravilima koja su na snazi.
3. Poglavlje IX. primjenjuje se na homeopatske lijekove, uz iznimku onih iz članka 126. stavka 1. Poglavlje XI., poglavlje XII. odjeljak 1. i poglavlje XIV. primjenjuju se na homeopatske lijekove.

ODJELJAK 2.

POSEBNE ODREDBE KOJE SE PRIMJENJUJU NA TRADICIONALNE BILJNE LIJEKOVE

Članak 134.

Pojednostavnjeni postupak registracije tradicionalnih biljnih lijekova

1. Za biljne lijekove koji ispunjavaju sve sljedeće uvjete može se provesti pojednostavljeni postupak registracije („registracija tradicionalnog biljnog lijeka”):
 - (a) njihove se terapijske indikacije isključivo odnose na tradicionalne biljne lijekove koji su zbog svojeg sastava i namjene predviđeni i osmišljeni za uporabu bez nadzora liječnika radi dijagnostike, propisivanja ili praćenja liječenja;
 - (b) namijenjeni su isključivo za primjenu u skladu s utvrđenom jačinom i doziranjem;
 - (c) namijenjeni su za oralnu ili vanjsku primjenu ili za inhaliranje;
 - (d) isteklo je razdoblje tradicionalne uporabe utvrđeno u članku 136. stavku 1. točki (c);
 - (e) postoji dovoljno podataka o tradicionalnoj uporabi biljnog lijeka iz članka 136. stavka 1. točke (c).

Smatra se da su podaci o uporabi lijeka iz prvog podstavka točke (e) dovoljni ako se dokaže da biljni lijek nije štetan u utvrđenim uvjetima uporabe i da su farmakološki

učinci ili djelotvornost biljnog lijeka vjerojatni na temelju dugotrajne uporabe i iskustva.

2. Neovisno o članku 4. stavku 1. točki 64., prisutnost vitamina ili minerala u biljnom lijeku dobro poznate sigurnosti ne sprečava registraciju biljnog lijeka u skladu sa stavkom 1., pod uvjetom da djelovanje vitamina ili minerala potpomaže djelovanju biljnih djelatnih tvari s obzirom na naznačene terapijske indikacije.
3. Međutim, ako nadležna tijela ocijene da biljni lijek koji ispunjava uvjete iz stavka 1. („tradicionalni biljni lijek“) ispunjava kriterije za izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 5. ili za pojednostavnjeni postupak registracije u skladu s člankom 126., odredbe iz ovog odjeljka ne primjenjuju se.

Članak 135.

Dostava dokumentacije za tradicionalni biljni lijek

1. Podnositelj zahtjeva i nositelj registracije tradicionalnog biljnog lijeka imaju poslovni nastan u Uniji.
2. Kako bi ishodio registraciju tradicionalnog biljnog lijeka, podnositelj zahtjeva podnosi zahtjev nadležnom tijelu dotične države članice.

Članak 136.

Uvjeti za podnošenje zahtjeva za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka

1. Uz zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka prilaže se sljedeće:
 - (a) podaci i dokumentacija:
 - i. iz točaka 1., 2., 3., od 5. do 9. te 16. i 17. Priloga I.;
 - ii. rezultati farmaceutskih ispitivanja iz Priloga I.;
 - iii. sažetak opisa svojstava lijeka, bez kliničkih podataka iz Priloga V.;
 - iv. u slučaju kombinacija iz članka 4. stavka 1. točke 64. ili članka 134. stavka 2., informacije iz članka 134. stavka 1. prvog podstavka točke (e) koje se odnose na kombinaciju kao takvu; ako pojedinačne djelatne tvari nisu dovoljno poznate, podaci se odnose i na pojedinačne djelatne tvari;
 - (b) nacionalno odobrenje za stavljanje u promet ili registracija koji su podnositelju zahtjeva izdani u drugoj državi članici ili trećoj zemlji radi stavljanja biljnog lijeka u promet i pojedinosti o odluci o odbijanju izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet ili registracije u Uniji ili trećoj zemlji te razlozi za takvu odluku;
 - (c) bibliografski ili stručni dokazi da je dotični biljni lijek ili podudarni lijek bio u medicinskoj uporabi najmanje 30 godina prije datuma podnošenja zahtjeva, od toga najmanje 15 godina u Uniji;
 - (d) bibliografski pregled podataka o sigurnosti zajedno s izvješćem stručnjaka te, na dodatni zahtjev nadležnog tijela, podaci potrebni za ocjenu sigurnosti biljnog lijeka.

Za potrebe prvog podstavka točke (c) radna skupina za biljne lijekove na zahtjev države članice u kojoj je podnesen zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka sastavlja mišljenje o primjerenosti dokaza o dugotrajnoj uporabi iz prvog

podstavka točke (c) biljnog lijeka ili podudarnog biljnog lijeka. Država članica dostavlja relevantnu dokumentaciju kojom se potkrepljuje upućivanje.

Za potrebe prvog podstavka točke (d), ako pojedinačne djelatne tvari nisu dovoljno poznate, podaci iz prvog podstavka točke (a) podtočke iv. odnose se i na pojedinačne djelatne tvari.

Prilog II. po analogiji se primjenjuje na podatke i dokumentaciju iz prvog podstavka točke (a).

2. Zahtjev za dokazivanje medicinske uporabe tijekom razdoblja od 30 godina iz stavka 1. prvog podstavka točke (c) ispunjen je čak i ako se stavljanje biljnog lijeka u promet ne temelji na konkretnom odobrenju za stavljanje u promet. Taj je zahtjev ispunjen i ako je u tom razdoblju smanjen broj ili količina sastojaka biljnog lijeka.
3. Ako se biljni lijek upotrebljava u Uniji manje od 15 godina, ali inače ispunjava uvjete za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka u skladu sa stavkom 1., nadležno tijelo države članice u kojoj je podnesen zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka upućuje zahtjev za tradicionalni biljni lijek radnoj skupini za biljne lijekove i dostavlja relevantnu dokumentaciju kojom potkrepljuje to upućivanje.

Radna skupina za biljne lijekove razmatra jesu li ispunjeni kriteriji za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka iz članka 134. osim razdoblja tradicionalne uporabe. Ako smatra da je to moguće, radna skupina za biljne lijekove izrađuje biljnu monografiju Unije iz članka 141. stavka 3., koju nadležno tijelo države članice uzima u obzir pri donošenju konačne odluke o zahtjevu za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka.

Članak 137.

Primjena postupka uzajamnog priznavanja na tradicionalne biljne lijekove

1. Poglavlje III. odjeljci od 3. do 5. po analogiji se primjenjuju na registracije tradicionalnog biljnog lijeka izdane u skladu s člankom 134., pod uvjetom:
 - (a) da je izrađena biljna monografija Unije u skladu s člankom 141. stavkom 3.; ili
 - (b) da se tradicionalni biljni lijek sastoji od biljnih tvari, biljnih pripravaka ili njihovih kombinacija s popisa iz članka 139.
2. Za tradicionalne biljne lijekove koji nisu obuhvaćeni stavkom 1. nadležno tijelo svake države članice pri ocjenjivanju zahtjeva za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka uzima u obzir registracije koje je izdalo nadležno tijelo druge države članice u skladu s ovim odjeljkom.

Članak 138.

Odbijanje registracije tradicionalnih biljnih lijekova

1. Registracija tradicionalnog biljnog lijeka odbija se ako zahtjev nije u skladu s člancima 134., 135. ili 136. ili ako je ispunjen barem jedan od sljedećih uvjeta:
 - (a) kvalitativni ili kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklariranom sastavu;
 - (b) terapijske indikacije ne ispunjavaju uvjete iz članka 134.;
 - (c) tradicionalni biljni lijek mogao bi biti štetan u uobičajenim uvjetima uporabe;

- (d) podaci o tradicionalnoj uporabi nisu dovoljni, osobito ako farmakološki učinci ili djelotvornost nisu vjerojatni na temelju dugotrajne uporabe i iskustva;
 - (e) farmaceutska kakvoća nije dokazana na zadovoljavajući način.
2. Nadležna tijela država članica obavješćuju podnositelja zahtjeva, Komisiju i druga nadležna tijela države članice koja to zahtijevaju o svakoj odluci o odbijanju registracije tradicionalnog biljnog lijeka te o razlozima odbijanja.

Članak 139.

Popis biljnih tvari, biljnih pripravaka i njihovih kombinacija

1. Komisija donosi provedbene akte radi utvrđivanja popisa biljnih tvari, pripravaka i njihovih kombinacija za uporabu u tradicionalnim biljnim lijekovima, uzimajući u obzir nacrt popisa koji je izradila radna skupina za biljne lijekove. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2. Popis za svaku biljnu tvar sadržava terapijsku indikaciju, utvrđenu jačinu i doziranje, put primjene i druge podatke koji su potrebni za sigurnu upotrebu biljne tvari kao tradicionalnog biljnog lijeka.
2. Ako se zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka odnosi na biljnu tvar, pripravak ili njihovu kombinaciju s popisa iz stavka 1., ne zahtijevaju se podaci iz članka 136. stavka 1. točaka (b), (c) i (d) i ne primjenjuje se članak 138. stavak 1. točke (c) i (d).
3. Ako se biljna tvar, pripravak ili njihova kombinacija više ne nalaze na popisu iz stavka 1., registracije u skladu sa stavkom 2. za biljne lijekove koji sadržavaju tu tvar ukidaju se, osim ako se u roku od tri mjeseca dostave podaci i dokumentacija iz članka 136. stavka 1.

Članak 140.

Ostali zahtjevi za tradicionalne biljne lijekove

1. Članak 1. stavak 5. točke (a) i (b), članak 1. stavak 10. točka (c), članci od 6. do 8., članci 29., 30., 44., 46., 90. i 155., članak 188. stavci 1. i 11., članci 191., 195., 196. i 198., članak 199. stavak 2., članci 202., 203. i 204. te poglavlja IX. i XI. ove Direktive te Direktiva Komisije 2003/94/EZ⁴⁰ primjenjuju se *mutadis mutandis* na registracije tradicionalnog biljnog lijeka izdane na temelju ovog odjeljka.
2. Osim zahtjeva utvrđenih u člancima od 63. do 66., od 70. do 79. i Prilogu IV., svako označivanje i uputa o lijeku za tradicionalni biljni lijek sadržavaju izjavu:
 - (a) da je proizvod tradicionalni biljni lijek za uporabu kod navedenih terapijskih indikacija isključivo na temelju dugotrajne uporabe; i
 - (b) da se korisnik treba savjetovati s liječnikom ili kvalificiranim zdravstvenim djelatnikom ako simptomi ustraju tijekom uporabe tradicionalnog biljnog lijeka ili ako se pojave nuspojave koje nisu navedene u uputi o lijeku.

⁴⁰ Direktiva Komisije 2003/94/EZ od 8. listopada 2003. o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova za humanu primjenu i ispitivanih lijekova za humanu primjenu (SL L 262, 14.10.2003., str. 22.).

Država članica može zahtijevati da se u označivanju i uputi o lijeku navede i vrsta tradicionalne uporabe.

3. Osim zahtjeva utvrđenih u poglavlju XIII., svako oglašavanje tradicionalnog biljnog lijeka registriranog u skladu s ovim odjeljkom sadržava sljedeću izjavu: tradicionalni biljni lijek za uporabu kod navedenih terapijskih indikacija isključivo na temelju dugotrajne uporabe.

Članak 141.

Radna skupina za biljne lijekove

1. Radna skupina za biljne lijekove osniva se u skladu s člankom 142. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]. Ta je radna skupina dio Agencije i ima sljedeće nadležnosti:
 - (a) u vezi s registracijama tradicionalnog biljnog lijeka:
 - i. obavljanje zadaća koje proizlaze iz članka 136. stavaka 1. i 3.;
 - ii. obavljanje zadaća koje proizlaze iz članka 137.;
 - iii. izrada nacрта popisa biljnih tvari, pripravaka i njihovih kombinacija iz članka 139. stavka 1.;
 - iv. izrada biljnih monografija Unije za tradicionalne biljne lijekove iz stavka 3.;
 - (b) u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet biljnih lijekova, izrada biljnih monografija Unije za biljne lijekove iz stavka 3.;
 - (c) u vezi s upućivanjem Agenciji na temelju poglavlja III. odjeljka 5. ili članka 95. u pogledu tradicionalnih biljnih lijekova iz članka 134., obavljanje zadaća utvrđenih u članku 41.;
 - (d) ako se pitanje koje se odnosi na lijekove koji sadržavaju biljne tvari, osim tradicionalnih lijekova, upućuje Agenciji na temelju poglavlja III. odjeljka 5. ili članka 95., davanje mišljenja o biljnoj tvari, prema potrebi.

Odgovarajuća koordinacija s Odborom za lijekove za humanu primjenu osigurava se postupkom koji utvrđuje izvršni direktor Agencije u skladu s člankom 145. stavkom 10. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

2. Svaka država članica imenuje jednog člana i jednog zamjenika člana radne skupine za biljne lijekove na razdoblje od tri godine, koje se može produljiti.

Zamjenici zastupaju članove i glasaju umjesto njih u njihovoj odsutnosti. Članovi i zamjenici biraju se na temelju njihove uloge i iskustva u ocjenjivanju biljnih lijekova i zastupaju nadležna tijela država članica.

Članove radne skupine za biljne lijekove mogu pratiti stručnjaci iz pojedinih znanstvenih ili tehničkih područja.

3. Radna skupina za biljne lijekove izrađuje biljne monografije Unije za biljne lijekove u vezi sa zahtjevom podnesenim u skladu s člankom 13. te za tradicionalne biljne lijekove.

Ako su izrađene biljne monografije Unije, nadležna tijela država članica uzimaju ih u obzir pri razmatranju zahtjeva. Ako još nije izrađena biljna monografija Unije, može se upućivati na druge odgovarajuće monografije, publikacije ili podatke.

Nakon izrade novih biljnih monografija Unije nositelj registracije tradicionalnog biljnog lijeka razmatra treba li na odgovarajući način izmijeniti dokumentaciju o registraciji. Nositelj registracije tradicionalnog biljnog lijeka o svakoj takvoj izmjeni obavješćuje nadležno tijelo dotične države članice.

Biljne monografije se objavljuju.

4. Odredbe članka 146. stavaka od 3. do 5. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] koje se primjenjuju na radnu skupinu po analogiji se primjenjuju na radnu skupinu za biljne lijekove.
5. Radna skupina za biljne lijekove izrađuje svoj poslovnik.

Poglavlje XI. Proizvodnja i uvoz

ODJELJAK 1.

PROIZVODNJA I UVOZ LIJEKOVA

Članak 142.

Proizvodna dozvola

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da proizvodnja lijekova na njihovu državnom području podliježe posjedovanju dozvole („proizvodna dozvola”). Proizvodna dozvola obvezna je i ako su proizvedeni lijekovi namijenjeni izvozu.
2. Proizvodna dozvola iz stavka 1. obvezna je i za cjelokupni postupak i za pojedine dijelove proizvodnje te razne postupke dijeljenja ili pakiranja u pakiranja različite vrste i veličine.
3. Odstupajući od stavka 2., proizvodna dozvola ne zahtijeva se za sljedeće:
 - (a) pripremu, dijeljenje, izmjene pakiranja ili vrste ili veličine pakiranja ako takve postupke provode, isključivo za promet na malo, ljekarnici u ljekarnama ili osobe koje su u državama članicama ovlaštene za provedbu tih postupaka; ili
 - (b) decentralizirane lokacije na kojima se odvijaju faze proizvodnje ili ispitivanja pod odgovornošću kvalificirane osobe središnje lokacije iz članka 151. stavka 3.
4. Proizvodna dozvola obvezna je i za uvoz lijekova koji u državu članicu dolaze iz trećih zemalja.

Ovo poglavlje, članak 195. stavak 5. i članak 198. primjenjuju se na uvoz lijekova iz trećih zemalja.
5. Države članice unose informacije o proizvodnoj dozvoli iz stavka 1. u bazu podataka Unije iz članka 188. stavka 15.

Članak 143.

Zahtjevi za izdavanje proizvodne dozvole

1. Kako bi dobio proizvodnu dozvolu, podnositelj zahtjeva elektroničkim putem podnosi zahtjev nadležnom tijelu dotične države članice.

Taj zahtjev sadržava sljedeće podatke:

- (a) lijekove, farmaceutske oblike i proizvodne postupke koji će se proizvoditi, uvoziti ili obavljati te mjesto na kojem će se djelatnost odvijati;
 - (b) dokaz da podnositelji zahtjeva za proizvodnju ili uvoz prethodno navedenog imaju na raspolaganju odgovarajući prostor, tehničku opremu i mogućnosti za kontrolu u skladu s pravnim zahtjevima dotične države članice u pogledu proizvodnje, kontrole i skladištenja lijekova u skladu s člankom 8.;
 - (c) dokaz da podnositelji zahtjeva imaju na raspolaganju usluge najmanje jedne kvalificirane osobe u smislu članka 151.;
 - (d) objašnjenje je li lokacija središnja lokacija zadužena za nadzor decentraliziranih lokacija.
2. Podnositelj zahtjeva u svojem zahtjevu u elektroničkom obliku dostavlja podatke u potporu navedenom.

Članak 144.

Izdavanje proizvodne dozvole

1. Službeni predstavnici nadležnog tijela dotične države članice provode inspekciju kako bi osigurali točnost podataka iz zahtjeva podnesenog u skladu s člankom 143.

Ako se potvrdi točnost podataka u skladu s prvim podstavkom i najkasnije 90 dana od primitka zahtjeva podnesenog u skladu s člankom 143., nadležno tijelo države članice izdaje ili odbija izdati proizvodnu dozvolu.

2. Kako bi se osiguralo propisno podnošenje podataka iz članka 143., nadležno tijelo države članice može izdati proizvodnu dozvolu pod određenim uvjetima.

Proizvodna dozvola za središnje lokacije sadržava pisanu potvrdu za svaku decentraliziranu lokaciju kojom se potvrđuje da je proizvođač lijeka provjerio usklađenost decentralizirane lokacije s načelima dobre proizvođačke prakse iz članka 160. provođenjem redovitih revizija u skladu s člankom 147. stavkom 1. prvim podstavkom točkom (f).

3. Proizvodna dozvola primjenjuje se samo na lijekove, farmaceutske oblike, proizvodne postupke i prostore navedene u zahtjevu te na prostore pripadajuće središnje lokacije ako se decentralizirane aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja provode na decentraliziranim lokacijama registriranim u skladu s člankom 148.

Članak 145.

Izmjene proizvodne dozvole

Ako nositelj proizvodne dozvole zatraži izmjenu bilo kojih podataka iz članka 143. stavka 1. drugog podstavka, nadležno tijelo države članice izmjenjuje proizvodnu dozvolu najkasnije 30 dana od tog zahtjeva. U iznimnim slučajevima taj se rok može produljiti na 90 dana.

Članak 146.

Zahtjev za dodatne informacije

Nadležno tijelo države članice može od podnositelja zahtjeva zahtijevati da dostavi dodatne informacije o podacima dostavljenima u skladu s člankom 143. stavkom 1. i o kvalificiranoj osobi iz članka 151.; ako nadležno tijelo države članice to zatraži, rokovi iz članka 144. stavka 1. drugog podstavka i članka 145. obustavljaju se do dostave dodatnih informacija.

Članak 147.

Obveze nositelja proizvodne dozvole

1. Države članice osiguravaju da nositelji proizvodne dozvole:
 - (a) imaju na raspolaganju usluge osoblja koje ispunjava pravne zahtjeve države članice u pogledu proizvodnje i kontrola;
 - (b) odlažu lijekove za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet isključivo u skladu sa zakonodavstvom država članica;
 - (c) prethodno obavijeste nadležno tijelo države članice o svim planiranim izmjenama podataka dostavljenih u skladu s člankom 143.;
 - (d) službenim predstavnicima nadležnog tijela države članice u svakom trenutku omogućće pristup svojim prostorima i, ako se na decentraliziranoj lokaciji provode aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja u vezi sa središnjom lokacijom, prostorima središnjih ili decentraliziranih lokacija;
 - (e) omogućće kvalificiranoj osobi iz članka 151. da izvršava svoje zadaće, prema potrebi i na decentraliziranim lokacijama, primjerice tako da joj stave na raspolaganje sve potrebne resurse;
 - (f) na svim relevantnim lokacijama i u svakom trenutku poštuju načela dobre proizvođačke prakse za lijekove;
 - (g) upotrebljavaju samo djelatne tvari proizvedene u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari i distribuirane u skladu s dobrom distribucijskom praksom za djelatne tvari;
 - (h) odmah obavijeste nadležno tijelo države članice i nositelja odobrenja za stavljanje u promet ako dobiju informaciju da su lijekovi koji su obuhvaćeni njihovom proizvodnom dozvolom krivotvoreni ili se sumnja da su krivotvoreni, neovisno o načinu distribucije tih lijekova;
 - (i) provjere jesu li proizvođači, uvoznici ili distributeri od kojih nabavljaju djelatne tvari registrirani pri nadležnom tijelu države članice u kojoj imaju poslovni nastan; i
 - (j) provjere autentičnost i kakvoću djelatnih tvari i pomoćnih tvari.

U vezi s prvim podstavkom točkom (c), nadležno tijelo države članice u svakom se slučaju odmah obavješćuje ako se kvalificirana osoba iz članka 143. stavka 1. točke (c) i članka 151. neočekivano zamjeni.

Za potrebe točaka (f) i (g) nositelji proizvodne dozvole provjeravaju usklađenost proizvođača s dobrom proizvođačkom praksom odnosno usklađenost distributera s dobrom distribucijskom praksom za djelatne tvari provođenjem revizija na proizvodnim lokacijama proizvođača djelatnih tvari odnosno lokacijama za distribuciju distributera djelatnih tvari. Nositelji proizvodne dozvole provjeravaju tu usklađenost sami ili preko subjekta koji na temelju ugovora djeluje u njihovo ime.

2. Nositelj proizvodne dozvole osigurava da su pomoćne tvari prikladne za uporabu u lijekovima utvrđivanjem odgovarajuće dobre proizvođačke prakse na temelju formalizirane procjene rizika.
3. Nositelj proizvodne dozvole osigurava primjenu odgovarajuće dobre proizvođačke prakse utvrđene u skladu sa stavkom 2. Nositelj proizvodne dozvole dokumentira mjere poduzete u skladu sa stavicima 1. i 2.

Članak 148.

Postupak registracije i uvrštavanja decentraliziranih lokacija

1. Nositelj proizvodne dozvole središnje lokacije registrira sve svoje decentralizirane lokacije u skladu s odredbama ovog članka.
2. Nositelj proizvodne dozvole središnje lokacije zahtijeva od nadležnog tijela države članice u kojoj se nalazi decentralizirana lokacija da registrira decentraliziranu lokaciju.
3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet može započeti s obavljanjem aktivnosti na decentraliziranoj lokaciji u vezi sa središnjom lokacijom samo ako je decentralizirana lokacija registrirana u bazi podataka Unije iz članka 188. stavka 15. i ako je nadležno tijelo države članice u kojoj se nalazi decentralizirana lokacija u bazu podataka unijelo poveznicu s odobrenjem pripadajuće središnje lokacije.
4. U skladu s člankom 188. nadležno tijelo države članice u kojoj se nalazi decentralizirana lokacija odgovorno je za nadzor aktivnosti proizvodnje i ispitivanja koje se provode na decentraliziranoj lokaciji.
5. Za potrebe stavka 2. nositelj proizvodne dozvole središnje lokacije dostavlja obrazac za registraciju koji sadržava barem sljedeće informacije:
 - (a) ime ili naziv poduzeća i stalnu adresu decentralizirane lokacije te dokaz o poslovnom nastanu u Uniji;
 - (b) lijekove koji su podvrgnuti fazama proizvodnje ili ispitivanja na decentraliziranoj lokaciji, uključujući aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja koje je potrebno provesti za te lijekove;
 - (c) pojedinosti o prostorima decentralizirane lokacije i tehničkoj opremi za provedbu relevantnih aktivnosti;
 - (d) upućivanje na proizvodnu dozvolu središnje lokacije;
 - (e) pisanu potvrdu iz članka 144. stavka 2. drugog podstavka da je proizvođač lijeka revizijom utvrdio usklađenost decentralizirane lokacije s načelima dobre proizvođačke prakse iz članka 160.
6. Nadležno tijelo države članice koje nadzire decentraliziranu lokaciju u skladu sa stavkom 4. može odlučiti provesti inspekciju iz članka 188. stavka 1. prvog podstavka točke (a). U takvim slučajevima to nadležno tijelo surađuje s nadležnim tijelom države članice odgovornim za nadzor središnje lokacije.
7. Nakon registracije decentralizirane lokacije u skladu sa stavkom 2. nositelj proizvodne dozvole središnje lokacije uvrštava registriranu decentraliziranu lokaciju u proizvodnu dozvolu središnje lokacije.

8. Nadležno tijelo države članice koje nadzire decentraliziranu lokaciju u skladu sa stavkom 4. surađuje s relevantnim tijelima odgovornima za nadzor aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja u skladu s drugim aktima Unije:
- (a) u pogledu lijekova koji su proizvedeni na decentraliziranoj lokaciji i čije ispitivanje ili proizvodnja uključuju upotrebu sirovina, lijekova uređenih drugim relevantnim pravom Unije ili lijekova koji su namijenjeni kombiniranju s medicinskim proizvodima;
 - (b) ako se posebne aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja primjenjuju na lijekove koji sadržavaju, sastoje se ili su dobiveni iz tvari ljudskog podrijetla i za koje se primjenjuju posebne aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja na decentraliziranoj lokaciji koja je također odobrena u skladu s [Uredbom o tvarima ljudskog podrijetla].
9. Nadležna tijela države članice koja nadziru središnje i decentralizirane lokacije prema potrebi mogu stupiti u kontakt s nadležnim tijelom države članice odgovornim za nadzor odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 149.

Uvjeti povezani sa sigurnosnim oznakama

1. Sigurnosne oznake iz Priloga IV. ne uklanjaju se i ne prekrivaju, ni potpuno ni djelomično, osim ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:
- (a) prije djelomičnog ili potpunog uklanjanja ili prekrivanja sigurnosnih oznaka nositelj proizvodne dozvole utvrdio je da je dotični lijek autentičan i da njime nije manipulirano;
 - (b) nositelj proizvodne dozvole ispunjava zahtjeve iz Priloga IV. tako što je te sigurnosne oznake zamijenio sigurnosnim oznakama koje su istovjetne u pogledu mogućnosti provjere autentičnosti, identifikacije i osiguranja dokaza o manipuliranju lijekom. Pri takvoj se zamjeni ne otvara unutarnje pakiranje.
- Sigurnosne oznake smatraju se istovjetnima:
- i. ako ispunjavaju zahtjeve utvrđene u delegiranim aktima donesenima na temelju članka 67. stavka 2.; i
 - ii. ako jednako djelotvorno omogućuju provjeru autentičnosti i identifikaciju lijekova te osiguravanje dokaza o manipuliranju lijekovima;
- (c) ako je zamjena sigurnosnih oznaka obavljena u skladu s primjenjivom dobrom proizvođačkom praksom za lijekove; i
 - (d) ako zamjena sigurnosnih oznaka podliježe nadzoru nadležnog tijela države članice.
2. Nositelji proizvodne dozvole, uključujući one koji obavljaju aktivnosti iz stavka 1., smatraju se proizvođačima i stoga su odgovorni za štetu u slučajevima i pod uvjetima iz Direktive 85/374/EEZ.

Članak 150.

Potencijalno krivotvoreni lijekovi

1. Odstupajući od članka 1. stavka 2. i ne dovodeći u pitanje poglavlje XII. odjeljak 1., države članice poduzimaju potrebne mjere kako bi spriječile stavljanje u promet lijekova koji se unose u Uniju, ali nisu namijenjeni stavljanju u promet u Uniji ako postoji dovoljna osnova za sumnju da su ti lijekovi krivotvoreni.
2. Države članice organiziraju sastanke na kojima sudjeluju organizacije pacijenata i potrošača te, prema potrebi, službenici država članica zaduženi za provedbu kako bi podijelili javno dostupne informacije o mjerama poduzetima u području prevencije i provedbe radi suzbijanja krivotvorenja lijekova.
3. Kako bi se utvrdile potrebne mjere iz stavka 1., Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi dopune stavka 1. utvrđivanjem kriterija koje treba uzeti u obzir i provjera koje treba provesti pri procjeni mogućeg krivotvorenja lijekova koji se unose u Uniju, ali nisu namijenjeni stavljanju u promet.

Članak 151.

Dostupnost kvalificirane osobe

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da nositelj proizvodne dozvole, u skladu s uvjetima utvrđenima u članku 152., stalno i kontinuirano ima na raspolaganju usluge najmanje jedne kvalificirane osobe koja boravi i posluje u Uniji i koja je posebno odgovorna za izvršavanje zadaća iz članka 153.
2. Nositelj proizvodne dozvole koji je fizička osoba i osobno ispunjava uvjete utvrđene u Prilogu III. može preuzeti odgovornost iz stavka 1.
3. Ako se proizvodna dozvola izdaje središnjoj lokaciji navedenoj u zahtjevu u skladu s člankom 144. stavkom 3., kvalificirana osoba iz stavka 1. odgovorna je i za izvršavanje zadaća iz članka 153. stavku 4. u pogledu decentraliziranih lokacija.

Članak 152.

Kvalifikacije kvalificirane osobe

1. Države članice osiguravaju da kvalificirana osoba iz članka 151. ispunjava uvjete za kvalifikacije utvrđene u Prilogu III.
2. Nositelj proizvodne dozvole i kvalificirana osoba osiguravaju da stečeno praktično iskustvo odgovara vrstama lijekova koje treba certificirati.
3. Nadležno tijelo države članice može utvrditi odgovarajuće administrativne postupke za provjeru ispunjava li kvalificirana osoba iz stavka 1. uvjete utvrđene u Prilogu III.

Članak 153.

Odgovornosti kvalificirane osobe

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi zajamčile da kvalificirana osoba iz članka 151., ne dovodeći u pitanje njezin odnos s nositeljem proizvodne dozvole, podložno postupcima iz članka 154., osigurava:
 - (a) u slučaju lijekova koji se proizvode u dotičnim državama članicama, da je svaka proizvodna serija lijekova proizvedena i provjerena u skladu s važećim zakonima u toj državi članici i sa zahtjevima odobrenja za stavljanje u promet;

- (b) u slučaju lijekova koji se uvoze iz trećih zemalja, bez obzira na to jesu li proizvedeni u Uniji, da svaka proizvodna serija u državi članici bude podvrgnuta potpunoj kvalitativnoj analizi, kvantitativnoj analizi barem svih djelatnih tvari, kao i svim drugim ispitivanjima ili provjerama nužnima za osiguravanje kakvoće lijekova u skladu sa zahtjevima odobrenja za stavljanje u promet.

Kvalificirana osoba iz članka 151. u slučaju lijekova namijenjenih stavljanju u promet u Uniji osigurava da su na pakiranje stavljene sigurnosne oznake iz Priloga IV.

Serije lijekova koje su podvrgnute kontrolama iz prvog podstavka točke (b) u državi članici izuzete su od tih kontrola ako su stavljene u promet u drugoj državi članici i ako su uz njih priložena izvješća o kontroli koja je potpisala kvalificirana osoba.

2. U slučaju lijekova koji se uvoze iz treće zemlje, ako je Unija uspostavila odgovarajuće mehanizme sa zemljom izvoznicom kako bi se osiguralo da proizvođač primjenjuje standarde dobre proizvođačke prakse koji su najmanje istovjetni onima koje je donijela Unija te kako bi se osiguralo da su u zemlji izvoznici provedene kontrole iz stavka 1. prvog podstavka točke (b), kvalificirana osoba može biti oslobođena odgovornosti za provedbu tih kontrola.
3. U svim slučajevima, a posebno kad se lijekovi puštaju u prodaju, kvalificirana osoba u registru ili istovjetnom formatu predviđenom u tu svrhu potvrđuje da je svaka proizvodna serija u skladu s odredbama ovog članka; taj registar ili istovjetan format ažurira se tijekom provođenja aktivnosti i ostaje dostupan službenim predstavnicima nadležnog tijela države članice u razdoblju utvrđenom u odredbama dotične države članice, a u svakom slučaju najmanje pet godina.
4. Za potrebe članka 151. stavka 3. kvalificirana osoba također:
 - (a) nadzire jesu li aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja koje se provode na decentraliziranim lokacijama u skladu s načelima relevantne dobre proizvođačke prakse iz članka 160. i odobrenjem za stavljanje u promet;
 - (b) dostavlja pisanu potvrdu iz članka 144. stavka 2. drugog podstavka;
 - (c) dostavlja nadležnom tijelu države članice u kojoj se nalazi decentralizirana lokacija popis promjena do kojih je došlo u pogledu informacija dostavljenih u obrascu za registraciju podnesenom u skladu s člankom 148. stavkom 5.

O svim promjenama koje mogu utjecati na kakvoću ili sigurnost lijekova koji se proizvode ili ispituju na decentraliziranoj lokaciji odmah se dostavlja obavijest.

Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranog akta u skladu s člankom 215. radi dopune prvog podstavka točke (c) utvrđivanjem obavijesti koju dostavlja kvalificirana osoba.

Članak 154.

Profesionalni kodeks ponašanja

1. Države članice osiguravaju da kvalificirane osobe iz članka 151. izvršavaju svoje zadaće utvrđivanjem odgovarajućih administrativnih mjera ili profesionalnog kodeksa ponašanja kojem te osobe podliježu.

2. Države članice mogu predvidjeti privremenu suspenziju kvalificirane osobe iz članka 151. nakon što se protiv nje pokrenu upravni ili stegovni postupci zbog neizvršavanja zadaća iz članka 153.

Članak 155.

Potvrda za izvoz lijeka

1. Države članice na zahtjev proizvođača, izvoznika ili nadležnih tijela treće zemlje uvoznice potvrđuju da proizvođač lijekova posjeduje proizvodnu dozvolu. Pri izdavanju takvih potvrda države članice:
 - (a) poštuju važeće administrativne aranžmane Svjetske zdravstvene organizacije;
 - (b) za lijekove namijenjene izvozu koji su već odobreni na njihovu državnom području dostavljaju sažetak opisa svojstava lijeka koji su odobrile u skladu s člankom 43.
2. Ako proizvođač ne posjeduje odobrenje za stavljanje u promet, nadležnim tijelima odgovornima za izdavanje potvrde iz stavka 1. dostavlja izjavu u kojoj objašnjava zašto nema odobrenje za stavljanje u promet.

ODJELJAK 2.

PROIZVODNJA, UVOZ I DISTRIBUCIJA DJELATNIH TVARI

Članak 156.

Proizvodnja djelatnih tvari

Za potrebe ove Direktive proizvodnja djelatnih tvari koje se koriste u postupku proizvodnje lijeka uključuje cjelokupni postupak i pojedine dijelove proizvodnje ili uvoz djelatne tvari te razne postupke dijeljenja ili pakiranja u pakiranja različite vrste i veličine prije ugradnje u lijek, uključujući prepakiranje ili ponovno označivanje, koje provodi distributer djelatnih tvari.

Članak 157.

Registracija uvoznika, proizvođača i distributera djelatnih tvari

1. Uvoznici, proizvođači i distributeri djelatnih tvari koji imaju poslovni nastan u Uniji registriraju svoju djelatnost pri nadležnom tijelu države članice u kojoj imaju poslovni nastan.
2. Obrazac za registraciju, koji se dostavlja elektroničkim putem, sadržava barem sljedeće informacije:
 - (a) ime ili naziv poduzeća i stalnu adresu;
 - (b) djelatne tvari koje se uvoze, proizvode ili distribuiraju;
 - (c) podatke o prostorima i tehničkoj opremi za obavljanje djelatnosti.
3. Osobe iz stavka 1. elektroničkim putem dostavljaju obrazac za registraciju nadležnom tijelu države članice najmanje 60 dana prije planiranog početka svoje djelatnosti.

4. Nadležno tijelo države članice može na temelju procjene rizika odlučiti provesti inspekciju. Ako nadležno tijelo države članice u roku od 60 dana od primitka obrasca za registraciju obavijesti podnositelja zahtjeva da će se provesti inspekcija, djelatnost ne smije započeti prije nego što nadležno tijelo države članice obavijesti podnositelja zahtjeva da može započeti s obavljanjem djelatnosti. Ako nadležno tijelo države članice u roku od 60 dana od primitka obrasca za registraciju ne obavijesti podnositelja zahtjeva da će se provesti inspekcija, podnositelj zahtjeva može započeti s obavljanjem djelatnosti.
5. Osobe iz stavka 1. jednom godišnje elektroničkim putem dostavljaju nadležnom tijelu države članice popis promjena do kojih je došlo u pogledu informacija dostavljenih u obrascu za registraciju. O svim promjenama koje mogu utjecati na kakvoću ili sigurnost djelatnih tvari koje se proizvode, uvoze ili distribuiraju odmah se dostavlja obavijest.
6. Nadležno tijelo države članice unosi informacije dostavljene u skladu sa stavkom 2. u bazu podataka Unije iz članka 188. stavka 15.

Članak 158.

Uvjeti za uvoz djelatnih tvari

1. Države članice poduzimaju odgovarajuće mjere kako bi osigurale da su proizvodnja, uvoz i distribucija djelatnih tvari na njihovu državnom području, uključujući djelatne tvari namijenjene izvozu, u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse za djelatne tvari utvrđenima delegiranim aktima donesenima u skladu s člankom 160.
2. Djelatne tvari uvoze se samo ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:
 - (a) djelatne tvari proizvedene su u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse koja su najmanje istovjetna onima koje je donijela Unija na temelju članka 160.; i
 - (b) djelatne tvari prati pisana potvrda nadležnog tijela treće zemlje izvoznice u kojoj se navodi:
 - i. da su načela dobre proizvođačke prakse primjenjiva na proizvodnu lokaciju na kojoj se proizvodi djelatna tvar koja se izvozi najmanje istovjetna onima koje je donijela Unija na temelju članka 160.;
 - ii. da dotična proizvodna lokacija podliježe redovitim, strogim i transparentnim kontrolama i djelotvornim mjerama izvršavanja dobre proizvođačke prakse, uključujući ponovljene i nenajavljene inspekcije, kako bi se osigurala zaštita javnog zdravlja koja je najmanje istovjetna onoj u Uniji; i
 - iii. ako se utvrdi neusklađenost, da treća zemlja izvoznica Uniji bez nepotrebne odgode dostavlja informacije o toj neusklađenosti.
3. Zahtjevi iz stavka 2. točke (b) ne primjenjuju se ako je zemlja izvoznica uvrštena na popis iz članka 159. stavka 2.
4. Bilo koje nadležno tijelo države članice može odobriti izuzeće od uvjeta iz stavka 2. točke (b) na razdoblje koje ne prelazi rok važenja potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi izdane u skladu s člankom 188. stavkom 13. ako je nadležno tijelo države članice provelo inspekciju nad lokacijom na kojoj se proizvodi djelatna tvar

namijenjena izvozu te je utvrđeno da je ona u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse utvrđenima u skladu s člankom 160.

Članak 159.

Djelatne tvari uvezene iz trećih zemalja

1. Komisija na zahtjev treće zemlje procjenjuje osiguravaju li regulatorni okvir te zemlje koji se primjenjuje na djelatne tvari koje se izvoze u Uniju i odgovarajuće kontrolne i izvršne aktivnosti razinu zaštite javnog zdravlja istovjetnu onoj u Uniji.
Procjena se provodi u obliku pregleda relevantne dokumentacije koja se podnosi elektroničkim putem i, osim ako se primjenjuju mehanizmi iz članka 153. stavka 2. koji obuhvaćaju to područje aktivnosti, uključuje pregled regulatornog sustava treće zemlje na licu mjesta i, prema potrebi, promatranu inspekciju jedne ili više proizvodnih lokacija u trećoj zemlji na kojima se proizvode djelatne tvari.
2. Komisija na temelju procjene iz stavka 1. može donijeti provedbene akte radi uvrštavanja treće zemlje na popis i primjene zahtjeva iz drugog podstavka. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2.
Pri procjeni treće zemlje na temelju stavka 1. Komisija uzima u obzir sljedeće:
 - (a) pravila te zemlje o dobroj proizvođačkoj praksi;
 - (b) redovitost inspekcija radi provjere usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom;
 - (c) djelotvornost izvršenja dobre proizvođačke prakse;
 - (d) redovitost i brzinu kojom treća zemlja dostavlja informacije o proizvođačima djelatnih tvari koji se ne pridržavaju propisa.
3. Komisija redovito provjerava jesu li ispunjeni uvjeti iz stavka 1. Prva provjera provodi se najkasnije tri godine nakon uvrštavanja treće zemlje na popis iz stavka 2.
4. Komisija provodi procjenu iz stavka 1. i provjeru iz stavka 3. u suradnji s Agencijom i nadležnim tijelima država članica.

ODJELJAK 3.

NAČELA DOBRE PROIZVOĐAČKE PRAKSE I DOBRE DISTRIBUCIJSKE PRAKSE

Članak 160.

Pravila koja se primjenjuju na lijekove i djelatne tvari

Komisija može donijeti provedbene akte u skladu s člankom 214. stavkom 2. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem:

- (a) načela dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse za lijekove, prema potrebi dopunjena posebnim mjerama koje se osobito primjenjuju na farmaceutske oblike, lijekove ili proizvodne aktivnosti u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse;
- (b) načela dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse za djelatne tvari.

Ako je to relevantno, ta se načela utvrđuju u skladu s načelima dobre prakse utvrđenima bilo kojim drugim pravnim okvirom Unije.

Članak 161.

Pravila koja se primjenjuju na pomoćne tvari

Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive u pogledu formalizirane procjene rizika u svrhu utvrđivanja odgovarajuće dobre proizvođačke prakse za pomoćne tvari iz članka 147. stavka 2. U toj procjeni rizika u obzir se uzimaju zahtjevi u okviru drugih odgovarajućih sustava kvalitete te izvor i predviđena namjena pomoćnih tvari i prethodni nedostaci u kakvoći.

Poglavlje XII. Promet na veliko i prodaja na daljinu

ODJELJAK 1.

PROMET LIJEKOVA NA VELIKO I POSREDOVANJE LIJEKOVIMA

Članak 162.

Promet lijekova na veliko

1. Ne dovodeći u pitanje članak 5., države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da se na njihovu državnom području distribuiraju samo lijekovi za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s pravom Unije.
2. U slučaju prometa na veliko, uključujući skladištenje, lijekovi moraju biti obuhvaćeni odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku ili nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet.
3. Distributeri koji namjeravaju uvesti lijek iz druge države članice obavješćuju nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nadležno tijelo države članice u koju se lijek uvozi o svojoj namjeri uvoza tog lijeka.
4. U slučaju lijekova obuhvaćenih nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet, obavijest nadležnom tijelu države članice iz stavka 3. ne dovodi u pitanje dodatne postupke propisane u zakonodavstvu te države članice ni naknade koje se plaćaju nadležnom tijelu države članice za pregled obavijesti.
5. U slučaju lijekova obuhvaćenih odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku, distributer istu obavijest iz stavka 3. dostavlja Agenciji, koja je zadužena za provjeru ispunjavanja uvjeta utvrđenih u pravu Unije o lijekovima i odobrenjima za stavljanje u promet. Za tu provjeru Agenciji se plaća naknada.

Članak 163.

Odobrenje za promet lijekova na veliko

1. Nadležno tijelo dotične države članice poduzima sve odgovarajuće mjere kako bi osiguralo da promet lijekova na veliko podliježe posjedovanju odobrenja za obavljanje djelatnosti veleprodaje lijekova („odobrenje za promet na veliko”). U odobrenju za promet na veliko navode se prostori, lijekovi i djelatnosti veleprodaje za koje je odobrenje valjano.

2. Ako osobe koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima mogu na temelju nacionalnog prava obavljati i djelatnost prometa na veliko, obvezne su imati odobrenje iz stavka 1.
3. Proizvodna dozvola koja se zahtijeva na temelju članka 142. uključuje odobrenje za promet na veliko lijekova na koje se odnosi. Odobrenje za promet na veliko ne oslobađa od obveze iz članka 142. o posjedovanju proizvodne dozvole i ispunjavanju uvjeta utvrđenih u tom pogledu, čak i ako je djelatnost proizvodnje ili uvoza sporedna.
4. Nadležno tijelo dotične države članice unosi informacije o odobrenjima za promet na veliko u bazu podataka Unije iz članka 188. stavka 15.
5. Nadležno tijelo države članice koje je izdalo odobrenje za promet na veliko za prostore koji se nalaze na državnom području te države članice osigurava da se kontrole osoba ovlaštenih za obavljanje djelatnosti veleprodaje lijekova i inspekcije prostora provode u odgovarajućim vremenskim razmacima.
Nadležno tijelo države članice koje je izdalo odobrenje za promet na veliko suspendira ili ukida to odobrenje ako uvjeti za njegovo izdavanje iz članka 162. više nisu ispunjeni. U tom slučaju država članica o tome bez nepotrebne odgode obavješćuje druge države članice i Komisiju.
6. Ako nadležno tijelo države članice smatra da uvjeti za izdavanje odobrenja za promet na veliko iz članka 162. nisu ispunjeni u pogledu odobrenja za promet na veliko koje je izdalo nadležno tijelo druge države članice, ono o tome bez nepotrebne odgode obavješćuje Komisiju i nadležno tijelo druge države članice. Nadležno tijelo druge države članice poduzima mjere koje smatra potrebnima te o tim mjerama i razlozima za njih obavješćuje Komisiju i nadležno tijelo prve države članice.

Članak 164.

Zahtjevi za izdavanje odobrenja za promet na veliko

1. Kako bi dobili odobrenje za promet na veliko, podnositelji zahtjeva elektroničkim putem podnose zahtjev nadležnom tijelu dotične države članice.
2. Zahtjev iz stavka 1. sadržava sljedeće podatke:
 - (a) potvrdu i dokaz da podnositelji zahtjeva imaju na raspolaganju primjerene i prikladne prostore, instalacije i opremu kako bi osigurali pravilno čuvanje i distribuciju lijekova;
 - (b) potvrdu i dokaz da podnositelji zahtjeva imaju na raspolaganju odgovarajuće osposobljeno osoblje, a posebno kvalificiranu osobu koja je imenovana odgovornom, koje ispunjava uvjete propisane zakonodavstvom dotične države članice;
 - (c) izjavu da će ispuniti obveze u skladu s uvjetima iz članka 166.

Članak 165.

Izdavanje odobrenja za promet na veliko

1. Službeni predstavnici nadležnog tijela dotične države članice provode inspekciju kako bi potvrdili točnost podataka dostavljenih u skladu s člankom 164.

Ako se potvrdi točnost podataka u skladu s prvim podstavkom, a najkasnije 90 dana od primitka zahtjeva podnesenog u skladu s člankom 164., nadležno tijelo države članice izdaje ili odbija izdati odobrenje za promet na veliko.

2. Nadležno tijelo dotične države članice može zatražiti od podnositelja zahtjeva da elektroničkim putem dostavi sve potrebne podatke za izdavanje odobrenja za promet na veliko. U tom se slučaju rok iz stavka 1. obustavlja do dostave potrebnih dodatnih informacija.
3. Nadležno tijelo države članice može izdati odobrenje za promet na veliko pod određenim uvjetima.
4. Odobrenje za promet na veliko primjenjuje se samo na prostore navedene u odobrenju.

Članak 166.

Obveze nositelja odobrenja za promet na veliko

1. Države članice osiguravaju da nositelji odobrenja za promet na veliko:
 - (a) imaju na raspolaganju usluge osoblja koje ispunjava pravne zahtjeve države članice u pogledu prometa na veliko;
 - (b) službenim predstavnicima nadležnog tijela države članice u svakom trenutku omogućće pristup svojim prostorima, instalacijama i opremi iz članka 164. stavka 2. točke (a);
 - (c) lijekove nabavljaju, uključujući putem financijskih transakcija, samo od osoba koje i same posjeduju odobrenje za promet na veliko u Uniji ili proizvodnu dozvolu iz članka 163. stavka 3.;
 - (d) lijekovima opskrbljuju, uključujući putem financijskih transakcija, samo osobe koje su i same nositelji odobrenja za promet na veliko ili imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima;
 - (e) provjeravaju sigurnosne oznake na vanjskom pakiranju kako bi utvrdili da primljeni lijekovi nisu krivotvoreni, u skladu sa zahtjevima utvrđenima u delegiranim aktima donesenima na temelju članka 67. stavka 2. drugog podstavka;
 - (f) imaju plan za hitne slučajeve kojim se osigurava djelotvorna provedba svakog povlačenja iz prometa koje nalože nadležna tijela ili koje se provodi u suradnji s proizvođačem ili nositeljem odobrenja za stavljanje u promet dotičnog lijeka;
 - (g) vode evidenciju u kojoj se za sve primljene, otpremljene ili posredovane lijekove navode barem sljedeće informacije:
 - i. datum primitka, otpreme ili posredovanja lijeka,
 - ii. naziv lijeka,
 - iii. količina primljenog, isporučenog ili posredovanog lijeka,
 - iv. naziv i adresa dobavljača lijeka ili primatelja, ovisno o slučaju,
 - v. broj serije lijekova, barem za lijekove koji imaju sigurnosne oznake iz članka 67.;

- (h) evidenciju iz točke (g) stavljaju na raspolaganje nadležnim tijelima država članica u svrhu inspekcije u razdoblju od pet godina;
 - (i) poštuju načela dobre distribucijske prakse za lijekove iz članka 160.;
 - (j) održavaju sustav kvalitete kojim se utvrđuju odgovornosti, postupci i mjere upravljanja rizikom u vezi s njihovim aktivnostima;
 - (k) odmah obavješćuju nadležno tijelo države članice i, prema potrebi, nositelja odobrenja za stavljanje u promet o lijekovima koje prime ili su im ponuđeni i za koje utvrde da su krivotvoreni ili sumnjaju da su krivotvoreni;
 - (l) trajno jamče odgovarajuću i kontinuiranu opskrbu odgovarajućim izborom lijekova u skladu s potrebama određenog geografskog područja i isporučuju tražene lijekove na cijelom dotičnom području u razumnom roku utvrđenom nacionalnim zakonodavstvom;
 - (m) surađuju s nositeljima odobrenja za stavljanje u promet i nadležnim tijelima država članica u pogledu sigurnosti opskrbe.
2. Ako je lijek nabavljen od druge veleprodaje, nositelji odobrenja za promet na veliko koji nabavljaju lijek provjeravaju poštuje li veleprodaja koja isporučuje lijek načela dobre distribucijske prakse. To uključuje provjeru posjeduje li veleprodaja koja isporučuje lijek odobrenje za promet na veliko ili proizvodnu dozvolu iz članka 163. stavka 3.
 3. Ako je lijek nabavljen od proizvođača ili uvoznika, nositelji odobrenja za promet na veliko provjeravaju posjeduje li proizvođač ili uvoznik proizvodnu dozvolu.
 4. Ako je lijek nabavljen posredovanjem lijekovima, nositelji odobrenja za promet na veliko provjeravaju ispunjava li osoba koja posreduje lijekom zahtjeve iz članka 171.

Članak 167.

Obveza opskrbe lijekovima

1. Za opskrbu lijekovima ljekarnika i osoba koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima države članice nositelju odobrenja za promet na veliko koje je izdala druga država članica ne određuju obveze, osobito obveze javne usluge, koje su strože od onih koje uvode osobama koje su same ovlastile za obavljanje istovjetne djelatnosti.
2. Veleprodaje lijeka stavljenog u promet u državi članici u okviru svojih odgovornosti osiguravaju odgovarajuću i kontinuiranu opskrbu tim lijekom ljekarni i osoba ovlaštenih za opskrbu lijekovima kako bi se zadovoljile potrebe pacijenata u dotičnoj državi članici.
3. Dogovori za provedbu ovog članka moraju biti opravdani zaštitom javnog zdravlja te razmjerni cilju te zaštite u skladu s pravilima Ugovora, a posebno s pravilima koja se odnose na slobodno kretanje robe i tržišno natjecanje.

Članak 168.

Dokumentacija koja se prilaže isporučenim lijekovima

1. Ovlaštena veleprodaja za sve isporuke lijekova osobi koja ima odobrenje ili je ovlaštena za opskrbu javnosti lijekovima u dotičnoj državi članici mora priložiti dokument koji omogućuje utvrđivanje sljedećeg:

- (a) datuma isporuke;
 - (b) naziva i farmaceutskog oblika lijeka;
 - (c) količine isporučenog lijeka;
 - (d) naziva i adrese dobavljača lijeka i primatelja;
 - (e) broja serije lijekova, barem za lijekove koji imaju sigurnosne oznake iz članka 67.
2. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da osobe koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima mogu dostaviti informacije koje omogućuju sljedivost puta distribucije svakog lijeka.

Članak 169.

Nacionalni zahtjevi za promet na veliko

Odredbe ovog poglavlja ne sprečavaju primjenu strožih zahtjeva koje utvrđuju države članice u pogledu prometa na veliko:

- (a) narkotika ili psihotropnih tvari;
- (b) lijekova dobivenih iz krvi;
- (c) imunoloških lijekova; i
- (d) radiofarmaceutika.

Članak 170.

Promet na veliko u treće zemlje

Na promet lijekova na veliko u treće zemlje ne primjenjuju se članak 162. i članak 166. stavak 1. točka (c).

Ako veleprodaje isporučuju lijekove osobama u trećim zemljama, osiguravaju da se oni isporučuju samo osobama koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za zaprimanje lijekova za promet na veliko ili opskrbu javnosti lijekovima skladu s primjenjivim pravnim i administrativnim odredbama dotične treće zemlje.

Članak 168. primjenjuje se na isporuku lijekova osobama u trećim zemljama koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima.

Članak 171.

Posredovanje lijekovima

1. Osobe koje posreduju lijekovima osiguravaju da su lijekovi kojima posreduju obuhvaćeni valjanim odobrenjem za stavljanje u promet.

Osobe koje posreduju lijekovima imaju stalnu adresu i podatke za kontakt u Uniji kako bi ih nadležna tijela država članica mogla točno identificirati, locirati, komunicirati s njima i nadzirati njihove aktivnosti.

Zahtjevi iz članka 166. stavka 1. točaka od (e) do (j) primjenjuju se *mutatis mutandis* na posredovanje lijekovima.

2. Posredovanje lijekovima mogu obavljati samo osobe koje su registrirane pri nadležnom tijelu države članice u kojoj imaju stalnu adresu iz stavka 1. drugog

podstavka. U svrhu registracije te osobe elektroničkim putem nadležnom tijelu dostavljaju barem svoje ime, naziv poduzeća i stalnu adresu. O svim izmjenama tih podataka bez odgode elektroničkim putem obavješćuju nadležno tijelo države članice.

Nadležno tijelo države članice unosi informacije iz prvog podstavka u javno dostupni registar.

3. Načela iz članka 160. obuhvaćaju posebne odredbe o posredovanju.
4. Inspekcije iz članka 188. provode se u nadležnosti države članice u kojoj je osoba koja posreduje lijekovima registrirana.

Ako osoba koja posreduje lijekovima ne ispunjava zahtjeve iz ovog članka, nadležno tijelo države članice može odlučiti ukloniti tu osobu iz registra iz stavka 2. U tom slučaju nadležno tijelo države članice o tome obavješćuje tu osobu.

ODJELJAK 2.

PRODAJA JAVNOSTI NA DALJINU

Članak 172.

Opći zahtjevi za prodaju na daljinu

1. Ne dovodeći u pitanje nacionalno zakonodavstvo kojim se zabranjuje nuđenje javnosti na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva lijekova koji se izdaju na recept, države članice osiguravaju da se lijekovi javnosti nude na prodaju na daljinu putem usluga kako su definirane u Direktivi (EU) 2015/1535 Europskog parlamenta i Vijeća⁴¹ o utvrđivanju postupka pružanja informacija u području tehničkih propisa i pravila o uslugama informacijskog društva, u skladu sa sljedećim uvjetima:
 - (a) fizička ili pravna osoba koja nudi lijekove ima odobrenje ili je ovlaštena za opskrbu javnosti lijekovima, također na daljinu, u skladu s nacionalnim zakonodavstvom države članice u kojoj ta osoba ima poslovni nastan;
 - (b) osoba iz točke (a) dostavila je državi članici u kojoj ima poslovni nastan barem sljedeće informacije:
 - i. ime ili naziv poduzeća i stalnu adresu mjesta iz kojeg se lijekovi isporučuju;
 - ii. datum početka aktivnosti nuđenja lijekova javnosti na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva;
 - iii. adresu internetskih stranica koje se koriste u tu svrhu i sve relevantne informacije koje su potrebne za identifikaciju tih internetskih stranica;
 - iv. ako je primjenjivo, način izdavanja lijeka u skladu s poglavljem IV. za lijekove koji se nude javnosti na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva.

⁴¹ Direktiva (EU) 2015/1535 Europskog parlamenta i Vijeća od 9. rujna 2015. o utvrđivanju postupka pružanja informacija u području tehničkih propisa i pravila o uslugama informacijskog društva (SL L 241, 17.9.2015., str. 1.).

Te se informacije ažuriraju prema potrebi;

- (c) lijekovi su usklađeni s nacionalnim zakonodavstvom države članice odredišta u skladu s člankom 5. stavkom 1.;
 - (d) ne dovodeći u pitanje zahtjeve o informacijama utvrđene u Direktivi 2000/31/EZ Europskog parlamenta i Vijeća⁴², internetske stranice na kojima se nude lijekovi sadržavaju barem:
 - i. podatke za kontakt nadležnog tijela države članice ili tijela obaviještenog u skladu s točkom (b);
 - ii. poveznicu na internetske stranice države članice poslovnog nastana iz članka 174.;
 - iii. zajednički logotip iz članka 173., jasno prikazan na svakoj stranici internetskih stranica povezanih s nuđenjem javnosti lijekova na prodaju na daljinu. Zajednički logotip sadržava poveznicu na unos osobe na popis iz članka 174. stavka 1. točke (c).
2. Države članice mogu na temelju opravdanih razloga zaštite javnog zdravlja uvesti uvjete za maloprodajnu opskrbu na njihovu državnom području lijekovima koji se nude javnosti na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva.
3. Ne dovodeći u pitanje Direktivu 2000/31/EZ i zahtjeve utvrđene u ovom odjeljku, države članice poduzimaju potrebne mjere kako bi osigurale da druge osobe osim onih iz stavka 1. koje javnosti nude lijekove na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva i koje djeluju na njihovu državnom području podliježu djelotvornim, proporcionalnim i odvraćajućim sankcijama.

Članak 173.

Zahtjevi u pogledu zajedničkog logotipa

1. Utvrđuje se zajednički logotip koji je prepoznatljiv u cijeloj Uniji i omogućuje identifikaciju države članice u kojoj osoba koja javnosti nudi lijekove na prodaju na daljinu ima poslovni nastan. Taj je logotip jasno istaknut na internetskim stranicama na kojima se javnosti nude lijekovi na prodaju na daljinu u skladu s člankom 172. stavkom 1. točkom (d).
2. Kako bi se uskladila uporaba zajedničkog logotipa, Komisija donosi provedbene akte o:
- (a) tehničkim, elektroničkim i kriptografskim zahtjevima za provjeru vjerodostojnosti zajedničkog logotipa;
 - (b) dizajnu zajedničkog logotipa.

Ti se provedbeni akti prema potrebi izmjenjuju kako bi se uzeo u obzir tehnički i znanstveni napredak. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom iz članka 214. stavka 2.

⁴² Direktiva 2000/31/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 8. lipnja 2000. o određenim pravnim aspektima usluga informacijskog društva na unutarnjem tržištu, posebno elektroničke trgovine (Direktiva o elektroničkoj trgovini) (SL L 178, 17.7.2000., str. 1.).

Članak 174.

Informacije o opskrbi javnosti lijekovima na daljinu

1. Svaka država članica uspostavlja internetske stranice koje sadržavaju barem sljedeće:
 - (a) informacije o nacionalnom zakonodavstvu koje se primjenjuje na nuđenje lijekova javnosti na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva, uključujući informacije o tome da među državama članicama mogu postojati razlike u klasifikaciji lijekova i uvjetima njihove isporuke;
 - (b) informacije o svrsi zajedničkog logotipa;
 - (c) popis osoba koje javnosti nude lijekove na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva u skladu s člankom 172. i adrese njihovih internetskih stranica;
 - (d) osnovne informacije o rizicima povezanim s lijekovima kojima se nezakonito opskrbljuje javnost putem usluga informacijskog društva.

Te internetske stranice sadržavaju poveznicu na internetske stranice iz stavka 2.

2. Agencija uspostavlja internetske stranice koje sadržavaju informacije iz stavka 1. prvog podstavka točaka (b) i (d), informacije o pravu Unije koje se primjenjuje na krivotvorene lijekove te poveznice na internetske stranice država članica iz stavka 1. Na internetskim stranicama Agencije izričito se navodi da internetske stranice država članica sadržavaju informacije o osobama koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu lijekovima prodajom na daljinu u dotičnoj državi članici.
3. Komisija u suradnji s nadležnim tijelima provodi ili promiče informativne kampanje za širu javnost o opasnostima krivotvorenih lijekova. Cilj je tih kampanja upoznati potrošače s rizicima povezanim s lijekovima koji se nezakonito isporučuju prodajom na daljinu te sa zajedničkim logotipom i internetskim stranicama iz stavaka 1. i 2.

Poglavlje XIII. Oglašavanje

Članak 175.

Definicija oglašavanja lijekova

1. Za potrebe ovog poglavlja „oglašavanje lijekova” uključuje svaki oblik izravnog obavješćivanja o lijeku (od vrata do vrata), pridobivanja ili poticanja kojem je namjena promicanje propisivanja, izdavanja, prodaje ili potrošnje lijekova.

Ono posebno uključuje:

- (a) oglašavanje lijekova prema stanovništvu;
- (b) oglašavanje lijekova prema osobama ovlaštenima za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova;
- (c) posjete stručnjaka za prodaju medicinske opreme osobama ovlaštenima za propisivanje lijekova;
- (d) davanje uzoraka lijekova;

- (e) poticanje na propisivanje ili izdavanje lijekova davanjem, nuđenjem ili obećavanjem bilo kakve povlastice ili nagrade, bilo u novcu ili u naravi, osim ako je njihova stvarna vrijednost minimalna;
 - (f) sponzoriranje promidžbenih događanja na kojima sudjeluju osobe ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova;
 - (g) sponzoriranje znanstvenih skupova na kojima sudjeluju osobe ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova, a posebno plaćanje troškova puta i smještaja na takvim skupovima;
 - (h) oglašavanje povezano s lijekovima koje se ne odnosi na konkretne lijekove.
2. Ovo poglavlje ne obuhvaća:
- (a) označivanje i upute o lijeku koji podliježu odredbama poglavlja VI.;
 - (b) korespondenciju, eventualno s priloženim materijalima koji ne služe u promidžbene svrhe i kojima se odgovara na konkretno pitanje o određenom lijeku;
 - (c) činjenične informativne objave i referentne materijale koji se odnose na, primjerice, promjene u pakiranju, upozorenja na nuspojave u okviru općih mjera opreza u vezi s lijekovima, trgovačke kataloge i cjenike, pod uvjetom da ne sadržavaju tvrdnje o lijeku;
 - (d) informacije o zdravlju ljudi ili bolestima, pod uvjetom da se, čak ni neizravno, ne upućuje na lijekove.

Članak 176.

Opće odredbe o oglašavanju lijekova

1. Države članice zabranjuju svako oglašavanje lijeka za koji nije izdano odobrenje za stavljanje u promet.
2. Svi elementi oglašavanja lijeka moraju biti u skladu s podacima iz sažetka opisa svojstava lijeka.
3. Oglašavanje lijeka mora:
 - (a) poticati na razumnu uporabu lijeka, na način da ga prikazuje objektivno i bez preuveličavanja njegovih svojstva;
 - (b) biti točno, provjerljivo i neobmanjujuće.
4. Zabranjen je svaki oblik oglašavanja kojim se nastoji negativno istaknuti drugi lijek. Zabranjeno je i oglašavanje kojim se navodi na zaključak da je lijek sigurniji ili učinkovitiji od drugog lijeka, osim ako je to dokazano i potkrijepljeno sažetkom opisa svojstava lijeka.

Članak 177.

Ograničenja oglašavanja lijekova

1. Države članice zabranjuju oglašavanje prema stanovništvu lijekova:
 - (a) koji se izdaju samo na liječnički recept, u skladu s poglavljem IV.;
 - (b) sadržavaju tvari koje su razvrstane kao psihotropne tvari ili narkotici u smislu međunarodnih konvencija.

2. Lijekovi se mogu oglašavati prema stanovništvu ako su zbog svojeg sastava i namjene predviđeni i osmišljeni za uporabu bez intervencije liječnika u dijagnostičke svrhe ili radi propisivanja ili praćenja liječenja, prema potrebi uz savjetovanje s ljekarnikom.
3. Države članice ovlaštene su na svojem državnom području zabraniti oglašavanje prema stanovništvu lijekova za čije se troškove može ostvariti naknada.
4. Zabrana iz stavka 1. ne primjenjuje se na kampanje cijepljenja koje provodi industrija i odobravaju nadležna tijela država članica.
5. Zabrana iz stavka 1. primjenjuje se ne dovodeći u pitanje članak 21. Direktive 2010/13/EU.
6. Države članice zabranjuju industriji izravno dijeljenje lijekova stanovništvu u promidžbene svrhe.

Članak 178.

Oglašavanje prema stanovništvu

1. Ne dovodeći u pitanje članak 177., svako oglašavanje lijeka prema stanovništvu:
 - (a) mora biti takvo da bude jasno kako je riječ o oglasu i da je proizvod jasno označen kao lijek;
 - (b) sadržava barem sljedeće informacije:
 - i. naziv lijeka te uobičajeni naziv ako lijek sadržava samo jednu djelatnu tvar;
 - ii. informacije nužne za pravilnu upotrebu lijeka;
 - iii. izričito, čitljivo pozivanje na pažljivo čitanje uputa o lijeku ili uputa na vanjskom pakiranju, ovisno o slučaju.
2. Države članice mogu odlučiti da oglašavanje lijeka prema stanovništvu, neovisno o stavku 1., može uključivati samo naziv lijeka ili njegovu djelatnu tvar ili zaštitni znak ako je namijenjeno isključivo kao podsjetnik.

Članak 179.

Ograničenja u pogledu oglašavanja prema stanovništvu

1. Oglašavanje lijeka prema stanovništvu ne smije sadržavati materijale:
 - (a) koji stvaraju dojam da je liječnički pregled ili operativni zahvat nepotreban, posebno određivanjem dijagnoze ili pružanjem savjeta o liječenju poštom;
 - (b) koji navode na zaključak da su učinci uzimanja lijeka zajamčeni, da nisu popraćeni nuspojavama ili da su jednaki ili bolji od učinaka drugog liječenja ili lijeka;
 - (c) koji navode na zaključak da se uzimanjem lijeka može poboljšati zdravlje osobe;
 - (d) koji navode na zaključak da bi neuzimanje lijeka moglo utjecati na zdravlje osobe;
 - (e) koji su isključivo ili uglavnom usmjereni na djecu;

- (f) koji upućuju na preporuke znanstvenika, zdravstvenih djelatnika ili osoba koje nisu znanstvenici ni zdravstveni djelatnici, ali bi zbog svoje popularnosti mogle poticati korištenje lijekova;
 - (g) koji navode na zaključak da je lijek prehrambeni, kozmetički ili drugi proizvod široke potrošnje;
 - (h) koji navode na zaključak da sigurnost ili djelotvornost lijeka proizlaze iz činjenice da je lijek prirodan;
 - (i) koji bi na temelju opisa ili detaljnog prikaza povijesti bolesti mogli dovesti do pogrešne samodijagnoze;
 - (j) u kojima se na neprimjeren, uznemirujući ili obmanjujući način upućuje na dokaze o oporavku;
 - (k) u kojima se na neprimjeren, uznemirujući ili obmanjujući način upotrebljavaju slikovni prikazi promjena u ljudskom tijelu uzrokovanih bolešću ili ozljedom ili djelovanja lijeka na ljudsko tijelo ili dijelove tijela;
2. Zabrana iz stavka 1. točke (d) ne primjenjuje se na kampanje cijepljenja iz članka 177. stavka 4.

Članak 180.

Oglašavanje prema osobama ovlaštenima za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova

1. Svako oglašavanje lijekova prema osobama ovlaštenima za propisivanje, primjenu ili izdavanje tih lijekova uključuje:
- (a) bitne informacije u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka;
 - (b) način izdavanja lijeka.
- Države članice mogu također propisati da to oglašavanje uključuje prodajnu ili indikativnu cijenu različitih vrsta i veličina pakiranja i uvjete za naknadu troškova od strane tijela socijalne sigurnosti.
2. Države članice mogu odlučiti da oglašavanje lijeka prema osobama ovlaštenima za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova, neovisno o stavku 1., može uključivati samo naziv lijeka ili njegov međunarodni nezaštićeni naziv, ako postoji, ili zaštitni znak, ako je namijenjeno isključivo kao podsjetnik.

Članak 181.

Popratna dokumentacija za oglašavanje prema osobama ovlaštenima za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova

1. Sva dokumentacija koja se odnosi na lijek i koja se u okviru promidžbe tog lijeka dostavlja osobama ovlaštenima za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova sadržava barem podatke iz članka 180. stavka 1. i datum kad je izrađena ili posljednji put izmijenjena.
2. Sve informacije sadržane u dokumentaciji iz stavka 1. moraju biti točne, ažurirane, provjerljive i dovoljno potpune da omoguće primatelju da stvori vlastito mišljenje o terapijskoj vrijednosti dotičnog lijeka.

3. Citati, tablice i drugi ilustrativni sadržaji preuzeti iz medicinskih časopisa ili drugih znanstvenih radova u dokumentaciji iz stavka 1. vjerno se prenose uz navođenje točnih izvora.

Članak 182.

Obveze koje se odnose na stručnjake za prodaju medicinske opreme

1. Stručnjaci za prodaju medicinske opreme prošli su odgovarajuće osposobljavanje u poduzeću koje ih zapošljava te imaju dostatno stručno znanje koje ima omogućuje da daju što preciznije i potpunije informacije o lijekovima koje promiču. Informacije koje pružaju stručnjaci za prodaju medicinske opreme u skladu su s člankom 176.
2. Stručnjaci za prodaju medicinske opreme prilikom svakog posjeta osobama koje posjećuju daju ili za njih imaju na raspolaganju sažetke opisa svojstava svakog lijeka koji predstavljaju te, ako je to dopušteno zakonodavstvom države članice, podatke o cijeni i uvjetima za naknadu troškova iz članka 180. stavka 1. drugog podstavka.
3. Stručnjaci za prodaju medicinske opreme dostavljaju znanstvenoj službi iz članka 187. stavka 1. sve informacije o uporabi lijekova koje oglašavaju, a posebno o nuspojavama koje su im prijavile osobe koje posjećuju.

Članak 183.

Promidžba lijekova

1. Ako se lijekovi promiču prema osobama ovlaštenima za propisivanje ili izdavanje lijekova, tim se osobama ne smiju davati, nuditi ili obećavati darovi, nagrade u novcu ili u naravi, osim ako su male vrijednosti i relevantni su za obavljanje liječničke ili ljekarničke djelatnosti.
2. Gostoprimstvo na promidžbenim događanjima uvijek je strogo ograničeno na njihovu glavnu svrhu i ne smije se pružati drugim osobama osim onima koje su ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova.
3. Osobe ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova ne smiju tražiti ni prihvaćati poticaje koji su zabranjeni na temelju stavka 1. ili u suprotnosti sa stavkom 2.
4. Pravila iz stavaka 1., 2. i 3. ne utječu na postojeće mjere ili trgovačke prakse u državama članicama u vezi s cijenama, maržama i popustima.

Članak 184.

Gostoprimstvo na znanstvenim događanjima

Odredbe članka 183. stavka 1. ne sprečavaju izravno ili neizravno pružanje gostoprimstva na događanjima organiziranim isključivo u profesionalne i znanstvene svrhe. Takvo gostoprimstvo uvijek je strogo ograničeno na glavni znanstveni cilj događanja. Ono se ne smije pružati drugim osobama osim onih koje su ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova.

Članak 185.

Dostava uzoraka lijekova

1. Besplatni uzorci lijekova dostavljaju se u iznimnim slučajevima isključivo osobama ovlaštenima za njihovo propisivanje i to pod sljedećim uvjetima:

- (a) broj uzoraka za svaki lijek ograničen je po godini i po osobi ovlaštenoj za propisivanje;
 - (b) svi uzorci se dostavljaju na potpisan i datiran pisani zahtjev osoba ovlaštenih za propisivanje ili izdavanje lijekova;
 - (c) osobe ovlaštene za dostavu uzoraka primjenjuju odgovarajući sustav kontrole i odgovornosti;
 - (d) nijedan uzorak ne smije biti veći od najmanjeg pakiranja stavljenog u promet;
 - (e) na svakom uzorku nalazi se natpis „besplatni uzorak – nije na prodaju” ili drugi tekst istog značenja;
 - (f) uz svaki uzorak prilaže se sažetak opisa svojstava lijeka;
 - (g) ne smiju se dostavljati uzorci lijekova koji sadržavaju tvari koje su razvrstane kao psihotropne tvari ili narkotici u smislu međunarodnih konvencija.
2. Besplatni uzorci lijekova koji se ne izdaju na liječnički recept mogu se iznimno dostavljati osobama ovlaštenima za njihovo izdavanje, pod uvjetima iz stavka 1.
 3. Države članice mogu propisati i druga ograničenja u vezi s dijeljenjem uzoraka određenih lijekova.

Članak 186.

Provedba odredbi o oglašavanju u državama članicama

1. Države članice osiguravaju odgovarajuće i djelotvorne metode nadzora oglašavanja lijekova. Te metode, koje se mogu temeljiti na sustavu prethodne provjere, u svakom slučaju uključuju pravne odredbe na temelju kojih osobe ili organizacije za koje se prema nacionalnom pravu smatra da imaju legitiman interes zabraniti svako oglašavanje koje nije u skladu s ovim poglavljem mogu pokrenuti sudski postupak protiv takvog oglašavanja ili ga prijaviti nadležnom tijelu države članice radi odlučivanja o pritužbama ili pokretanja odgovarajućeg sudskog postupka.
2. Na temelju pravnih odredbi iz stavka 1. države članice sudovima ili nadležnim tijelima država članica dodjeljuju ovlasti koje im, u slučajevima kad smatraju da su takve mjere potrebne, uzimajući u obzir sve uključene interese, a posebno javni interes, omogućuju:
 - (a) da nalože prestanak zavaravajućeg oglašavanja ili pokrenu odgovarajući sudski postupak radi izdavanja naloga za prestanak zavaravajućeg oglašavanja; ili
 - (b) ako zavaravajuće oglašavanje još nije objavljeno, ali će objava ubrzo uslijediti, da nalože zabranu te objave ili pokrenu odgovarajući sudski postupak radi izdavanja naloga za zabranu te objave.

Države članice sudovima ili nadležnim tijelima država članica dodjeljuju ovlasti iz prvog podstavka točaka (a) i (b), čak i bez dokaza o stvarnom gubitku, šteti, namjeri ili nemaru oglašivača.
3. Države članice osiguravaju da se mjere iz stavka 2. provode prema ubrzanom postupku s privremenim ili konačnim učinkom.

Svaka država članica odlučuje koju će od dvije mogućnosti iz prvog podstavka odabrati.

4. Države članice mogu sudovima ili nadležnim tijelima država članica dodijeliti ovlasti koje im, s ciljem uklanjanja trajnih učinaka zavaravajućeg oglašavanja čiji je prestanak naložen konačnom odlukom, omogućuju da:
 - (a) zatraže da se ta odluka u cijelosti ili djelomično objavi u obliku koji smatraju primjerenim;
 - (b) uz to zatraže objavu ispravka.
5. Stavci od 1. do 4. ne isključuju dobrovoljnu kontrolu oglašavanja lijekova koju provode samoregulatorna tijela i obraćanje takvim tijelima, ako su uz sudske ili upravne postupke iz stavka 1. mogući postupci pred tim tijelima.

Članak 187.

Provedba odredbi o oglašavanju od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet u okviru svojeg poduzeća ili neprofitnog subjekta osnivaju znanstvenu službu zaduženu za informacije o lijekovima koje stavljaju u promet.
2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:
 - (a) ima na raspolaganju ili dostavlja nadležnim tijelima država članica ili tijelima odgovornima za nadzor oglašavanja lijekova uzorak svih oglasa koji dolaze iz njegova poduzeća ili neprofitnog subjekta, zajedno s izjavom u kojoj se navode osobe kojima je oglas upućen, način širenja oglasa i datum prvog širenja;
 - (b) osigurava da je oglašavanje lijekova koje provodi njegovo poduzeće ili neprofitni subjekt u skladu sa zahtjevima iz ovog poglavlja;
 - (c) osigurava da su stručnjaci za prodaju medicinske opreme koji su zaposleni u njegovu poduzeću ili neprofitnom subjektu odgovarajuće osposobljeni i ispunjavaju obveze iz članka 182. stavaka 2. i 3.;
 - (d) nadležnim tijelima država članica ili tijelima odgovornima za nadzor oglašavanja lijekova pruža informacije i pomoć potrebne za izvršavanje njihovih zadaća;
 - (e) osigurava da se odmah i u potpunosti poštuju odluke nadležnih tijela država članica ili tijela odgovornih za nadzor oglašavanja lijekova.
3. Države članice ne zabranjuju zajedničku promidžbu lijeka od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet i jednog ili više poduzeća koja su imenovali nositelji.

Poglavlje XIV. Nadzor i kontrole

ODJELJAK 1.

NADZOR

Članak 188.

Sustav nadzora i inspekcija

1. Nadležno tijelo dotične države članice u suradnji s Agencijom i, prema potrebi, drugim državama članicama osigurava usklađenost s pravilima ove Direktive, odnosno načelima dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse iz članaka 160. i 161.

Za potrebe prvog podstavka nadležno tijelo države članice uspostavlja sustav nadzora koji uključuje sljedeće mjere:

- (a) najavljene i, prema potrebi, nenajavljene inspekcije na licu mjesta;
 - (b) inspekcije na daljinu, ako je to opravdano;
 - (c) mjere za kontrolu usklađenosti;
 - (d) djelotvorno praćenje mjera iz točaka (a), (b) i (c).
2. Nadležna tijela dotične države članice i Agencija razmjenjuju informacije o inspekcijama iz stavka 1. drugog podstavka točaka (a) i (b) koje se planiraju provesti ili su provedene te surađuju u koordinaciji tih inspekcija.
 3. Nadležno tijelo države članice osigurava da službeni predstavnici nadležnog tijela države članice provode mjere iz stavka 1. drugog podstavka:
 - (a) u odgovarajućim vremenskim razmacima na temelju rizika, u prostorima ili u vezi s aktivnostima proizvođača lijekova koji se nalaze u Uniji ili trećim zemljama, uključujući, prema potrebi, središnje ili decentralizirane lokacije, te u prostorima ili u vezi s aktivnostima veleprodaja lijekova koje se nalaze u Uniji;
 - (b) u odgovarajućim vremenskim razmacima na temelju rizika, u prostorima ili u vezi s aktivnostima proizvođača djelatnih tvari koji se nalaze u Uniji ili trećim zemljama te u prostorima ili u vezi s aktivnostima uvoznika ili distributera djelatnih tvari koji se nalaze u Uniji.
 4. Kako bi utvrdilo odgovarajući vremenski razmak na temelju rizika iz stavka 3. točke (b), nadležno tijelo države članice:
 - (a) može se osloniti na inspeksijska izvješća pouzdanih regulatornih tijela izvan Unije;
 - (b) može uzeti u obzir nalazi li se proizvođač djelatne tvari u trećoj zemlji koja je uvrštena na popis iz članka 159. stavka 2.
 5. Ako nadležno tijelo države članice smatra da je to potrebno, posebno ako postoje razlozi za sumnju na neusklađenost s pravilima ove Direktive, uključujući načela dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse iz članaka 160. i 161., njegovi službeni predstavnici mogu provesti mjere iz stavka 1. drugog podstavka u prostorima ili u vezi s aktivnostima:
 - (a) proizvođača ili uvoznika lijekova koji su podnijeli zahtjev za dozvolu za proizvodnju i uvoz ili veleprodaja koje su podnijele zahtjev za izdavanje odobrenja za promet na veliko;
 - (b) proizvođača djelatne tvari koji su podnijeli zahtjev za registraciju ili proizvodnih lokacija koje su podnijele zahtjev za registraciju kao decentralizirane lokacije;
 - (c) nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
 - (d) distributera lijekova ili djelatnih tvari koji se nalaze u trećim zemljama;

- (e) proizvođača pomoćnih tvari, funkcionalnih pomoćnih tvari, polaznih materijala ili međuproizvoda koji se nalaze na državnom području dotične države članice ili u trećoj zemlji;
 - (f) uvoznika pomoćnih tvari, funkcionalnih pomoćnih tvari, polaznih materijala ili međuproizvoda koji se nalaze na državnom području dotične države članice;
 - (g) osoba koje posreduju lijekovima i koje se nalaze na državnom području dotične države članice.
6. Mjere iz stavka 1. drugog podstavka mogu se provoditi i na zahtjev nadležnog tijela države članice, Komisije ili Agencije u Uniji ili u trećim zemljama ili se, prema potrebi, od službenog laboratorija za kontrolu lijekova ili laboratorija koji je u tu svrhu odredila ta država članica može zatražiti da provede ispitivanja na uzorcima.
7. Svaka država članica osigurava da su službeni predstavnici njezinih nadležnih tijela ovlašteni i obvezni provoditi jednu ili više sljedećih aktivnosti:
- (a) inspekciju proizvodnih ili poslovnih objekata proizvođača lijekova, djelatnih tvari ili pomoćnih tvari te svih laboratorija koje nositelj proizvodne dozvole angažira za obavljanje provjera i kontrola u skladu s člankom 8.;
 - (b) uzimanje uzoraka tijekom inspekcije ili zahtijevanje uzoraka u okviru mjera iz stavka 1. drugog podstavka, uključujući sav potreban osnovni materijal za ispitivanje ili reagens, radi provedbe neovisnih ispitivanja u službenom laboratoriju za kontrolu lijekova ili laboratoriju koji su u tu svrhu odredile države članice;
 - (c) inspekciju prostora, evidencija, dokumenata i glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu nositelja odobrenja za stavljanje u promet ili poduzeća koje je nositelj odobrenja za stavljanje u promet angažirao za obavljanje aktivnosti opisanih u poglavlju IX.
8. Inspekcije iz stavka 1. drugog podstavka točaka (a) i (b) provode se u skladu s načelima iz članka 190.
9. Nakon svake inspekcije provedene u skladu sa stavcima 3. i 5. nadležno tijelo dotične države članice izdaje izvješće o sukladnosti proizvodnih aktivnosti koje su bile predmet inspekcije s dobrom proizvođačkom praksom i dobrom distribucijskom praksom iz članaka 160. i 161., ovisno o slučaju.
10. Nadležno tijelo države članice čiji su službeni predstavnici proveli inspekcije u skladu sa stavcima 3. i 5. dostavlja svoj nacrt izvješća subjektu nad kojim je provedena inspekcija.
11. Prije donošenja izvješća nadležno tijelo države članice omogućuje subjektu nad kojim je provedena inspekcija da dostavi primjedbe.
12. Ne dovodeći u pitanje eventualne sporazume koji su sklopljeni između Unije i trećih zemalja, država članica, Komisija ili Agencija mogu zatražiti od proizvođača lijeka ili djelatne tvari s poslovnim nastanom u trećoj zemlji da se podvrgne inspekciji iz ovog članka.
13. U roku od 90 dana od završetka inspekcije provedene u skladu sa stavcima 3. i 5. nadležno tijelo dotične države članice subjektu nad kojim je provedena inspekcija izdaje potvrdu o usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom ili dobrom distribucijskom praksom ako rezultati te inspekcije pokažu da subjekt nad kojim je

provedena inspekcija postupa u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse ili dobre distribucijske prakse iz članaka 160. i 161.

14. Ako rezultati inspekcije provedene u skladu sa stavcima 3., 4. i 5. pokažu da subjekt nad kojim je provedena inspekcija ne postupa u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse ili dobre distribucijske prakse iz članaka 160. i 161., nadležno tijelo dotične države članice izdaje izjavu o neusklađenosti.
15. Nadležno tijelo države članice unosi potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi ili dobroj distribucijskoj praksi u relevantnu bazu podataka Unije kojom upravlja Agencija u ime Unije. U skladu s člankom 157. nadležno tijelo država članica u tu bazu podataka unosi i informacije o registraciji uvoznika, proizvođača i distributera djelatnih tvari te decentraliziranim lokacijama koje obavljaju decentralizirane proizvodne aktivnosti, uključujući njihovu odgovarajuću poveznicu u bazi podataka s proizvodnom dozvolom središnje lokacije.
16. Ako rezultati inspekcije provedene u skladu sa stavkom 5. pokažu da subjekt nad kojim je provedena inspekcija ne postupa u skladu s pravnim zahtjevima ili načelima dobre proizvođačke prakse ili dobre distribucijske prakse iz članaka 160. i 161., informacije se unose u bazu podataka Unije iz stavka 15.
17. Ako rezultati aktivnosti provedene u skladu sa stavkom 7. točkom (c) pokažu da nositelj odobrenja za stavljanje u promet ne postupa u skladu s farmakovigilancijskim sustavom kako je opisan u glavnom spisu o farmakovigilancijskom sustavu te odredbama poglavlja IX., nadležno tijelo dotične države članice upozorava nositelja odobrenja za stavljanje u promet na nedostatke i omogućuje mu da dostavi primjedbe.

U tom slučaju dotična država članica o tome obavješćuje druge države članice, Agenciju i Komisiju.

Dotična država članica, prema potrebi, poduzima potrebne mjere kako bi osigurala da nositelj odobrenja za stavljanje u promet podliježe djelotvornim, proporcionalnim i odvraćajućim sankcijama iz članka 206.

Članak 189.

Suradnja u vezi s inspekcijama

1. Na zahtjev jednog ili više nadležnih tijela, inspekcije iz članka 188. stavaka 3. i 5. mogu provoditi službeni predstavnici iz više država članica zajedno s inspektorima Agencije u skladu s člankom 52. stavkom 2. točkom (a) [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] („zajednička inspekcija”).

Nadležno tijelo države članice koje je primilo zahtjev za zajedničku inspekciju poduzima sve što je razumno moguće kako bi prihvatilo takav zahtjev te koordinira i podupire tu zajedničku inspekciju u sljedećim slučajevima:

- (a) dokazano je, ili postoje opravdani razlozi za sumnju, da aktivnosti koje se provode na državnom području države članice koja je primila zahtjev predstavljaju rizik za sigurnost i kakvoću u državi članici nadležnog tijela koje je zatražilo zajedničku inspekciju;
- (b) nadležnim tijelima države članice koja je zatražila zajedničku inspekciju potrebno je stručno tehničko znanje koje je dostupno u državi članici koja je primila zahtjev za zajedničku inspekciju;

- (c) nadležno tijelo države članice koja je primila zahtjev slaže se da postoje drugi opravdani razlozi za provedbu zajedničke inspekcije, kao što su osposobljavanje inspektora i razmjena dobre prakse.
2. Nadležna tijela koja sudjeluju u zajedničkoj inspekciji prije inspekcije sklapaju sporazum u kojem se utvrđuje barem sljedeće:
 - (a) opseg i cilj zajedničke inspekcije;
 - (b) uloge koje inspektori koji sudjeluju imaju tijekom i nakon inspekcije, uključujući imenovanje tijela koje vodi inspekciju;
 - (c) ovlasti i odgovornosti svakog nadležnog tijela.
 3. Nadležna tijela koja sudjeluju u zajedničkoj inspekciji u tom se sporazumu obvezuju da će zajednički prihvatiti rezultate inspekcije.
 4. Ako se zajednička inspekcija provodi u jednoj od država članica, nadležno tijelo koje vodi zajedničku inspekciju osigurava da se zajednička inspekcija provodi u skladu s nacionalnim zakonodavstvom države članice u kojoj se zajednička inspekcija provodi.
 5. Države članice mogu uspostaviti programe zajedničkih inspekcija kako bi olakšale rutinske zajedničke inspekcije. Države članice mogu provoditi takve programe na temelju sporazuma iz stavaka 2. i 3.
 6. Nadležno tijelo države članice može zatražiti od drugog nadležnog tijela da preuzme jednu od njegovih inspekcija iz članka 188. stavaka 3. i 5.
 7. Drugo nadležno tijelo države članice u roku od 10 dana obavješćuje nadležno tijelo koje je uputilo zahtjev prihvaća li zahtjev za provedbu inspekcije. Ako ga prihvati, odgovorno je, kao nadležno tijelo, za provedbu inspekcija u skladu s ovim odjeljkom.
 8. Za potrebe stavka 6. i nakon postizanja dogovora o zahtjevu, nadležno tijelo koje je uputilo zahtjev pravodobno dostavlja relevantne informacije potrebne za provedbu inspekcije nadležnom tijelu države članice koje je prihvatilo zahtjev.

Članak 190.

Smjernice za inspekcije

1. Komisija može donijeti provedbene akte kako bi utvrdila načela koja se primjenjuju na:
 - (a) sustav nadzora iz članka 188. stavka 1.;
 - (b) zajedničke inspekcije iz članka 189. stavka 1.;
 - (c) razmjenu informacija i suradnju u koordinaciji inspekcija u okviru sustava nadzora između država članica i Agencije; i
 - (d) pouzdana regulatorna tijela izvan Unije.Provedbeni akti iz prvog podstavka donose se u skladu s postupkom iz članka 214. stavka 2.
2. Države članice u suradnji s Agencijom utvrđuju format i sadržaj proizvodne dozvole iz članka 142. stavka 1. i odobrenja za promet na veliko iz članka 163. stavka 1., izvješća iz članka 188., potvrda o dobroj proizvođačkoj praksi te potvrda o dobroj distribucijskoj praksi iz članka 188. stavka 13.

ODJELJAK 2.

KONTROLE

Članak 191.

Kontrole lijekova

Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka i, prema potrebi, nositelj proizvodne dozvole dostavi dokaz o provedenim kontrolama lijeka ili sastojaka lijeka te kontrolama u međufazama proizvodnog postupka u skladu s metodama utvrđenima u Prilogu I.

Članak 192.

Dostavljanje izvješća o kontroli imunoloških lijekova

Za potrebe provedbe članka 191. države članice mogu od proizvođača imunoloških lijekova zahtijevati da nadležnom tijelu država članica dostave preslike svih izvješća o kontroli, koje je potpisala kvalificirana osoba u skladu s člankom 153.

Članak 193.

Kontrola serija određenog lijeka koju provode države članice

1. Ako smatra da je to potrebno u interesu javnog zdravlja, država članica može od nositelja odobrenja za stavljanje u promet:
 - (a) živih cjepiva,
 - (b) imunoloških lijekova koji se koriste za primarnu imunizaciju dojenčadi ili drugih rizičnih skupina,
 - (c) imunoloških lijekova koji se koriste u programima imunizacije u okviru javnog zdravlja,
 - (d) novih imunoloških lijekova ili imunoloških lijekova proizvedenih s pomoću novih ili izmijenjenih tehnologija ili novih za određenog proizvođača tijekom prijelaznog razdoblja koje se obično navodi u odobrenju za stavljanje u promet,zatražiti da dostavi uzorke svake serije proizvoda u bulk pakiranju ili lijeka na ispitivanje prije stavljanja u promet službenom laboratoriju za kontrolu lijekova ili laboratoriju koji je u tu svrhu odredila država članica, osim ako je nadležno tijelo druge države članice prethodno pregledalo dotičnu seriju i potvrdilo da je u skladu s odobrenim specifikacijama. U tom se slučaju izravno priznaje izjava o sukladnosti koju je izdala druga država članica. Države članice osiguravaju da se ti pregledi dovrše u roku od 30 dana od primitka uzoraka.
2. Ako zakoni države članice tako propisuju u interesu zaštite javnog zdravlja, nadležna tijela države članice mogu od nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijekova dobivenih iz ljudske krvi ili ljudske plazme zatražiti da dostavi uzorke svake serije proizvoda u bulk pakiranju ili lijeka na ispitivanje prije puštanja u slobodni promet službenom laboratoriju za kontrolu lijekova ili laboratoriju koji je u tu svrhu odredila država članica, osim ako je nadležno tijelo druge države članice prethodno pregledalo dotičnu seriju i potvrdilo da je u skladu s odobrenim specifikacijama.

Države članice osiguravaju da se takvi pregledi dovrše u roku od 60 dana od primitka uzoraka.

Članak 194.

Postupci proizvodnje lijekova dobivenih iz ljudske krvi ili ljudske plazme

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da proizvodni postupci i postupci pročišćavanja koji se koriste u proizvodnji lijekova dobivenih iz ljudske krvi ili ljudske plazme budu odgovarajuće potvrđeni, omogućuju serije ujednačene kakvoće te, ako to dopušta trenutno stanje tehnologije, jamče odsutnost specifičnih virusnih onečišćenja.
2. U tu svrhu proizvođači obavješćuju nadležna tijela država članica o metodi primijenjenoj za smanjenje ili uklanjanje patogenih virusa koji se mogu prenositi lijekovima dobivenima iz ljudske krvi ili ljudske plazme. Nadležno tijelo države članice može dostaviti uzorke proizvoda u bulk pakiranju ili lijeka na ispitivanje državnom laboratoriju ili laboratoriju određenom za tu svrhu tijekom razmatranja zahtjeva u skladu s člankom 29. ili nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet.

Poglavlje XV. Ograničenja odobrenja za stavljanje u promet

Članak 195.

Suspenzija, ukidanje ili izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

1. Nadležna tijela država članica ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija suspendiraju, ukidaju ili izmjenjuju odobrenje za stavljanje u promet ako se smatra da je lijek štetan ili da je nedovoljno terapijski djelotvoran ili da omjer koristi i rizika nije povoljan ili da kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklariranom sastavu. Terapijska djelotvornost smatra se nedovoljnom ako se zaključi da se tim lijekom ne mogu ostvariti terapijski rezultati.
2. Nadležna tijela država članica ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija mogu suspendirati, ukinuti ili izmijeniti odobrenje za stavljanje u promet ako se utvrdi ozbiljan rizik za okoliš ili javno zdravlje i da nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije u dostatnoj mjeri odgovorio na te rizike.
3. Odobrenje za stavljanje u promet može se suspendirati, ukinuti ili izmijeniti i ako su podaci kojima je potkrijepljen zahtjev kako je predviđeno u članku 6., člancima od 9. do 14. ili prilogima od I. do V. netočni ili nisu izmijenjeni u skladu s člankom 90. ili nije ispunjen bilo koji od uvjeta iz članaka 44., 45. i 87. ili nisu provedene kontrole iz članka 191.
4. Stavak 2. primjenjuje se i ako se proizvodnja lijeka ne provodi u skladu s podacima dostavljenima na temelju Priloga I. ili ako se kontrole ne provode u skladu s metodama kontrole opisanim u skladu s Prilogom I.
5. Nadležna tijela države članice ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija suspendiraju ili ukidaju odobrenje za stavljanje u promet za kategoriju pripravaka ili sve pripravke ako bilo koji od zahtjeva iz članka 143. više nije ispunjen.

Članak 196.

Zabrana opskrbe lijekom ili povlačenje lijeka iz prometa

1. Ne dovodeći u pitanje mjere iz članka 195., nadležna tijela država članica i, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurali da se zabrani opskrba lijekom i lijek povuče iz prometa ako se smatra:
 - (a) da je lijek štetan;
 - (b) da je nedovoljno terapijski djelotvoran;
 - (c) da omjer koristi i rizika nije povoljan;
 - (d) da kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklariranom sastavu;
 - (e) da nisu provedene kontrole lijeka ili sastojaka lijeka ni kontrole u međufazama proizvodnog postupka ili nije ispunjen neki drugi zahtjev ili obveza u vezi s izdavanjem proizvodne dozvole; ili
 - (f) ako je utvrđen ozbiljan rizik za okoliš ili rizik za javno zdravlje iz okoliša te nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije u dostatnoj mjeri odgovorio na te rizike.
2. Nadležno tijelo države članice ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija može zabranu opskrbe lijekom ili njegovo povlačenje iz prometa ograničiti na sporne serije.
3. Nadležno tijelo države članice ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija može za lijek čija je opskrba zabranjena ili koji je povučen iz prometa u skladu sa stavcima 1. i 2. u iznimnim okolnostima tijekom prijelaznog razdoblja dopustiti opskrbu lijekom pacijenata koji se već liječe tim lijekom.

Članak 197.

Lijekovi za koje se sumnja da su krivotvoreni i lijekovi kod kojih se sumnja na nedostatke u kakvoći

1. Države članice uspostavljaju sustav čiji je cilj spriječiti da lijekovi za koje se sumnja da su opasni za zdravlje dospiju do pacijenta.
2. Sustav iz stavka 1. obuhvaća primanje i obradu obavijesti o lijekovima za koje se sumnja da su krivotvoreni i lijekovima kod kojih se sumnja na nedostatke u kakvoći. Taj sustav obuhvaća i povlačenje lijekova od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet ili povlačenje lijekova iz prometa koje svim relevantnim sudionicima u lancu opskrbe naloži nadležno tijelo države članice ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija, tijekom i izvan redovnog radnog vremena. Taj sustav također omogućuje povlačenje lijekova od pacijenata koji su ih primali, prema potrebi uz pomoć zdravstvenih djelatnika.
3. Ako se sumnja da dotični lijek predstavlja ozbiljan rizik za javno zdravlje, nadležno tijelo države članice u kojoj je taj lijek prvi put identificiran bez nepotrebne odgode šalje svim državama članicama i svim sudionicima u lancu opskrbe u toj državi članici obavijest u okviru sustava brzog uzbunjivanja. Ako se smatra da su ti lijekovi dospjeli do pacijenata, u roku od 24 sata izdaju se hitna priopćenja za javnost kako bi se ti lijekovi povukli od pacijenata. Ta priopćenja sadržavaju dovoljno informacija o

nedostacima u kakvoći ili krivotvorenju na koje se sumnja te o rizicima koji su s njima povezani.

Članak 198.

Suspenzija ili ukidanje proizvodne dozvole

Osim mjera iz članka 196., nadležno tijelo države članice može obustaviti proizvodnju ili uvoz lijekova koji dolaze iz trećih zemalja ili suspendirati ili ukinuti proizvodnu dozvolu za određenu kategoriju pripravaka ili sve pripravke ako se ne poštuju članci 144., 147., 153. i 191.

Članak 199.

Odbijanje, suspenzija ili ukidanje u okviru Direktive

1. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se odbiti, suspendirati ili ukinuti samo na temelju razloga utvrđenih u ovoj Direktivi.
2. Odluke o obustavi proizvodnje ili uvoza lijekova koji dolaze iz trećih zemalja, zabrani opskrbe lijekom ili povlačenju lijeka iz prometa mogu se donijeti samo na temelju razloga utvrđenih u članku 195. stavku 5. i članku 196.

Poglavlje XVI. Opće odredbe

Članak 200.

Nadležna tijela država članica

1. Države članice određuju nadležna tijela za izvršavanje zadaća na temelju ove Direktive.
2. Države članice osiguravaju da su na raspolaganju odgovarajuća financijska sredstva za osoblje i druge resurse koji su nadležnim tijelima potrebni za provedbu aktivnosti propisanih ovom Direktivom i [revidiranom Uredbom (EZ) br. 726/2004].
3. Nadležna tijela država članica surađuju međusobno te s Agencijom i Komisijom pri obavljanju svojih zadaća na temelju ove Direktive i [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] kako bi se osigurala pravilna primjena i odgovarajuća provedba. Nadležna tijela država članica jedna drugima dostavljaju sve potrebne informacije.
4. Nadležno tijelo države članice može obrađivati osobne zdravstvene podatke iz izvora koji nisu kliničke studije za potrebe obavljanja svojih zadaća u području javnog zdravlja, osobito ocjene ili praćenja lijekova, radi poboljšanja pouzdanosti znanstvenih ocjena ili provjere tvrdnji podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

Obrada osobnih podataka na temelju ove Direktive podliježe uredbama (EU) 2016/679 i (EU) 2018/1725, ovisno o slučaju.

Članak 201.

Suradnja s drugim tijelima

1. Pri primjeni ove Direktive države članice osiguravaju da se, ako se pojave pitanja o regulatornom statusu lijeka, u pogledu njegove povezanosti s tvarima ljudskog

podrijetla iz Uredbe (EU) br. [Uredba o tvarima ljudskog podrijetla], nadležna tijela država članica savjetuju s relevantnim tijelima osnovanima na temelju te uredbe.

2. Pri primjeni ove Direktive države članice poduzimaju potrebne mjere kako bi osigurale suradnju između tijela nadležnih za lijekove i carinskih tijela.

Članak 202.

Razmjena informacija među državama članicama o proizvodnim dozvolama za lijekove ili odobrenjima za promet lijekova na veliko

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da nadležna tijela dotičnih država članica međusobno razmjenjuju informacije koje su primjerene kako bi se zajamčilo ispunjavanje zahtjeva u vezi s dozvolama iz članka 142. i odobrenjima iz članka 163., potvrdama iz članka 188. stavka 13. ili odobrenjima za stavljanje u promet.
2. Države članice na obrazložen zahtjev šalju nadležnim tijelima druge države članice ili Agenciji izvješće iz članka 188. u elektroničkom obliku.
3. Zaključci doneseni u skladu s člankom 188. stavkom 13. ili člankom 188. stavkom 14. vrijede u cijeloj Uniji.
4. Međutim, u iznimnim slučajevima, ako država članica zbog razloga povezanih s javnim zdravljem ne može prihvatiti zaključke donesene na temelju inspekcije iz članka 188. stavka 1., ona bez nepotrebne odgode obavješćuje Komisiju i Agenciju. Agencija obavješćuje dotične države članice.
5. Ako je Komisija obaviještena o tim razlikama u mišljenju, ona nakon savjetovanja s dotičnim državama članicama može zatražiti da inspektor koji je obavio prvu inspekciju obavi novu inspekciju; inspektora mogu pratiti dva inspektora iz država članica koje nisu stranke u sporu.

Članak 203.

Informacije o zabrani opskrbe ili drugim mjerama u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet

1. Svaka država članica poduzima sve odgovarajuće mjere kako bi osigurala da se Agenciju bez nepotrebne odgode obavijesti o odlukama o izdavanju, odbijanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet, poništavanju odluke o odbijanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet, zabrani opskrbe ili povlačenju lijeka iz prometa te o razlozima na kojima se te odluke temelje.
2. Osim obavijesti dostavljene u skladu s člankom 116. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004], nositelj odobrenja za stavljanje u promet bez nepotrebne odgode izjavljuje je li ta priopćena mjera utemeljena na bilo kojem od razloga iz članka 195. ili članka 196. stavka 1.
3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja i obavijest na temelju stavka 2. ako je mjera poduzeta u trećoj zemlji i utemeljena je na bilo kojem od razloga iz članka 195. ili članka 196. stavka 1.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet također obavješćuje Agenciju ako je mjera iz stavka 2. ili 3. utemeljena na bilo kojem od razloga iz članka 195. ili članka 196. stavka 1.

5. Agencija bez nepotrebne odgode svim državama članicama prosljeđuje obavijesti primljene u skladu sa stavkom 4.
6. Države članice osiguravaju da se odgovarajuće informacije o mjerama poduzetima na temelju stavaka 1. i 2. koje bi mogle utjecati na zaštitu javnog zdravlja u trećim zemljama bez odgode dostave Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji uz presliku Agenciji.
7. Agencija svake godine objavljuje popis lijekova za koje su odobrenja za stavljanje u promet odbijena, ukinuta ili suspendirana u Uniji, čija je opskrba zabranjena ili koji su povučeni iz prometa te razloge za poduzimanje tih mjera.

Članak 204.

Obavješćivanje o odlukama u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet

1. U svakoj odluci iz ove Direktive koju donese nadležno tijelo države članice detaljno se navode razlozi na kojima se ona temelji.
2. Ta se odluka dostavlja dotičnoj stranci, zajedno s uputom o dostupnom pravnom lijeku u skladu s važećim zakonima te rokovima za primjenu pravnog lijeka.
3. Odluke o izdavanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet stavlja se na raspolaganje javnosti.

Članak 205.

Odobrenje lijeka na temelju razloga povezanih s javnim zdravljem

1. Ako za lijek odobren u drugoj državi članici u skladu s poglavljem III. nije izdano odobrenje za stavljanje u promet niti je u tijeku razmatranje zahtjeva za taj lijek, država članica može odobriti stavljanje tog lijeka u promet iz opravdanih razloga zaštite javnog zdravlja.
2. Ako iskoristi tu mogućnost, država članica donosi potrebne mjere kako bi osigurala ispunjavanje zahtjeva iz ove Direktive, posebno onih iz poglavlja IV., VI., IX., XIII. i XIV. te članka 206. Države članice mogu odlučiti da se članak 74. stavci od 1. do 3. ne primjenjuju na lijekove odobrene na temelju stavka 1.
3. Prije izdavanja takvog odobrenja za stavljanje u promet država članica:
 - (a) obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet u državi članici u kojoj je dotični lijek odobren o prijedlogu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dotičnog lijeka na temelju ovog članka;
 - (b) može od nadležnog tijela u toj državi članici zatražiti da dostavi preslike izvješća o ocjeni iz članka 43. stavka 5. i važećeg odobrenja za stavljanje u promet dotičnog lijeka. Ako je to od njega zatraženo, nadležno tijelo u toj državi članici u roku od 30 dana od primitka zahtjeva dostavlja preslike izvješća o ocjeni i odobrenja za stavljanje u promet dotičnog lijeka.
4. Komisija uspostavlja javno dostupan registar lijekova odobrenih na temelju stavka 1. Države članice obavješćuju Komisiju o svakom lijeku koji je odobren ili je prestao biti odobren na temelju stavka 1., uključujući ime ili naziv poduzeća i stalnu adresu nositelja odobrenja za stavljanje u promet. Komisija na odgovarajući način izmjenjuje registar lijekova i objavljuje ga na svojim internetskim stranicama.

Članak 206.

Sankcije

1. Države članice utvrđuju pravila o sankcijama koje se primjenjuju na kršenja nacionalnih odredbi donesenih na temelju ove Direktive i poduzimaju sve potrebne mjere radi osiguranja njihove provedbe. Sankcije moraju biti djelotvorne, proporcionalne i odvraćajuće. Države članice bez odgode obavješćuju Komisiju o tim pravilima i tim mjerama te je bez odgode obavješćuju o svim naknadnim izmjenama koje na njih utječu.

Te sankcije ne smiju biti manje od onih koje su predviđene za kršenje nacionalnog zakona slične naravi i važnosti.

2. Pravila iz stavka 1. prvog podstavka obuhvaćaju, među ostalim, sljedeće:
 - (a) proizvodnju, distribuciju, posredovanje, uvoz i izvoz krivotvorenih lijekova te prodaju javnosti na daljinu krivotvorenih lijekova;
 - (b) nepridržavanje odredbi iz ove Direktive o proizvodnji, distribuciji, uvozu i izvozu djelatnih tvari;
 - (c) nepridržavanje odredbi iz ove Direktive o korištenju pomoćnih tvari;
 - (d) nepridržavanje odredbi iz ove Direktive o farmakovigilanciji;
 - (e) nepridržavanje odredbi iz ove Direktive o oglašavanju.
3. Pri određivanju sankcija prema potrebi se uzima u obzir rizik koji krivotvorenje lijekova predstavlja za javno zdravlje.

Članak 207.

Prikupljanje neiskorištenih lijekova ili lijekova kojima je istekao rok valjanosti

Države članice osiguravaju uspostavljanje prikladnih sustava za prikupljanje lijekova koji nisu iskorišteni ili kojima je istekao rok valjanosti.

Članak 208.

Izjava o interesima

1. Kako bi zajamčile neovisnost i transparentnost, države članice osiguravaju da članovi osoblja nadležnog tijela odgovornog za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, izvjestitelji i stručnjaci koji se bave odobravanjem i nadzorom lijekova nemaju financijske ili druge interese u farmaceutskoj industriji koji bi mogli utjecati na njihovu nepristranost. Te osobe sastavljaju godišnju izjavu o svojim financijskim interesima.
2. Osim toga, države članice osiguravaju da nadležno tijelo objavi svoj poslovnik i poslovnike svojih odbora, dnevni red svojih sastanaka i zapisnike sa sastanaka zajedno s donesenim odlukama, pojedinostima o glasovanju i objašnjenjem glasovanja, uključujući manjinska mišljenja.

Poglavlje XVII.

Posebne odredbe koje se odnose na Cipar, Irsku, Maltu i Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom

Članak 209.

Odredbe relevantne za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom

1. Odstupajući od članka 5., nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom mogu privremeno odobriti opskrbu pacijenata u Sjevernoj Irskoj lijekom koji pripada kategorijama iz članka 3. stavaka 1. i 2. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004], ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:
 - (a) za dotični lijek nadležno tijelo Ujedinjene Kraljevine izdalo je odobrenje za stavljanje u promet u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske;
 - (b) dotični lijek stavlja se na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima na području Sjeverne Irske i ne stavlja se na raspolaganje ni u jednoj državi članici.

Rok važenja privremenog odobrenja iznosi najviše šest mjeseci.

Neovisno o navedenom roku važenja, privremeno odobrenje prestaje važiti ako je za dotični lijek izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 13. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] ili ako je izdavanje takvog odobrenja odbijeno u skladu s tim člankom.

2. Odstupajući od članka 56. stavka 4., nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom mogu izdati odobrenja za stavljanje u promet:
 - (a) podnositeljima zahtjeva s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske;
 - (b) nositeljima odobrenja za stavljanje u promet s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, u skladu s postupkom uzajamnog priznavanja ili decentraliziranim postupkom iz poglavlja III. odjeljaka 3. i 4.

Nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom mogu produljiti odobrenja za stavljanje u promet koja su nositeljima odobrenja za stavljanje u promet s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske izdana prije 20. travnja 2022.

3. Odstupajući od članka 33. stavaka 1., 3. i 4. i članka 35. stavka 1., ako je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesen u jednoj ili više država članica i u Ujedinjenoj Kraljevini u vezi sa Sjevernom Irskom, ili ako je u Ujedinjenoj Kraljevini u vezi sa Sjevernom Irskom podnesen zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za lijek koji se već razmatra ili koji je već odobren u nekoj državi članici, zahtjev koji se odnosi na Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom ne mora se podnijeti u skladu s poglavljem III. odjeljcima 3. i 4. ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:
 - (a) odobrenje za stavljanje u promet za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom izdalo je nadležno tijelo za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom u skladu s pravom Unije i takva usklađenost s pravom Unije osigurana je tijekom roka važenja tog odobrenja za stavljanje u promet;

- (b) lijekovi koje je odobrilo nadležno tijelo za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom stavljaju se na raspolaganje pacijentima ili krajnjim potrošačima samo na području Sjeverne Irske i ne stavljaju se na raspolaganje ni u jednoj državi članici.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka za koji je odobrenje za stavljanje u promet za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom izdano u skladu s poglavljem III. odjeljcima 3. i 4. prije 20. travnja 2022. smije povući odobrenje za stavljanje u promet za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom iz postupka uzajamnog priznavanja ili decentraliziranog postupka i nadležnim tijelima Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom podnijeti zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za taj lijek u skladu sa stavkom 1.
5. Kad je riječ o ispitivanju u okviru kontrole kvalitete iz članka 8. koje se provodi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske za lijekove uvrštene na popis iz članka 211. stavka 9., osim onih koje je odobrila Komisija, nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom mogu smatrati da se radi o opravdanom slučaju u smislu članka 8. točke (b), bez ocjenjivanja svakog pojedinog slučaja, ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:
- (a) svaku seriju dotičnih lijekova u promet je pustila kvalificirana osoba na lokaciji u Uniji ili u Sjevernoj Irskoj ili kvalificirana osoba na lokaciji u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske koja primjenjuje standarde kakvoće jednakovrijedne onima utvrđenima u članku 153.;
- (b) ustanova koja provodi ispitivanje u okviru kontrole kvalitete, koju je imenovala treća strana, pod nadzorom je nadležnog tijela Ujedinjene Kraljevine, koji uključuje i provođenje provjera na licu mjesta;
- (c) ako seriju pušta u promet kvalificirana osoba koja ima boravište i radi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, nositelj proizvodne dozvole izjavljuje da na dan 20. travnja 2022. nema na raspolaganju kvalificiranu osobu koja ima boravište i radi u Uniji.
6. Odstupajući od članka 142. stavka 1., nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom dopuštaju da nositelji odobrenja za promet na veliko iz članka 163. stavka 1. koji ne posjeduju relevantnu proizvodnu dozvolu uvoze lijekove iz dijelova Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:
- (a) lijekovi su podvrgnuti ispitivanju u okviru kontrole kvalitete u Uniji, kako je predviđeno člankom 153. stavkom 3., ili u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske u skladu s člankom 8. točkom (b);
- (b) lijekovi su podvrgnuti puštanju serije u promet koje provodi kvalificirana osoba, i to ili u Uniji u skladu s člankom 153. stavkom 1., ili, za lijekove koje je odobrila Ujedinjena Kraljevina u vezi sa Sjevernom Irskom, u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske uz primjenu standarda kakvoće koji su jednakovrijedni onima utvrđenima u članku 153. stavku 1.;
- (c) odobrenje za stavljanje u promet za dotični lijek izdano je u skladu s pravom Unije od strane nadležnog tijela države članice ili od strane Komisije ili, za lijekove koji se stavljaju u promet u Sjevernoj Irskoj, od strane nadležnog tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom;

- (d) lijekovi se stavljaju na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima u državi članici u koju se uvoze ili, ako se uvoze u Sjevernu Irsku, stavljaju se na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima u Sjevernoj Irskoj;
 - (e) lijekovi imaju sigurnosne oznake iz članka 67.
7. Za serije lijekova koje se izvoze iz države članice u dijelove Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske te potom uvoze u Sjevernu Irsku kontrole nakon uvoza iz članka 153. stavka 1. prvog i drugog podstavka ne zahtijevaju se ako su te serije bile podvrgnute takvim kontrolama u državi članici prije izvoza u dijelove Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske i ako su uz njih priložena izvješća o kontroli iz članka 153. stavka 1. trećeg podstavka.
 8. Ako je proizvodnu dozvolu izdalo nadležno tijelo Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom, kvalificirana osoba iz članka 151. stavka 1. može imati boravište i raditi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske. Ovaj stavak ne primjenjuje se ako nositelj proizvodne dozvole na dan 20. travnja 2022. već ima na raspolaganju kvalificiranu osobu koja ima boravište i radi u Uniji.
 9. Odstupajući od članka 99. stavka 5., ako je odobrenje za stavljanje u promet izdalo nadležno tijelo Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom, kvalificirana osoba iz članka 99. stavka 4. točke (a) može imati boravište i raditi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske. Ovaj stavak ne primjenjuje se ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet na dan 20. travnja 2022. već ima na raspolaganju kvalificiranu osobu koja ima boravište i radi u Uniji.
 10. Nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom na svojim internetskim stranicama objavljuju popis lijekova na koje su primijenila ili namjeravaju primijeniti odstupanja utvrđena u ovom članku i osiguravaju da se popis vodi na neovisan način te da se ažurira barem svakih šest mjeseci.

Članak 210.

Regulatorne funkcije koje se provode u Ujedinjenoj Kraljevini

1. Komisija kontinuirano prati kretanja u Ujedinjenoj Kraljevini koja bi mogla utjecati na razinu zaštite u vezi s regulatornim funkcijama iz članka 99. stavka 4., članka 151. stavka 3., članka 211. stavaka 1., 2., 5. i 6., članka 209. stavaka 6. i 7. koje se provode u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, posebno uzimajući u obzir sljedeće elemente:
 - (a) pravila kojima se uređuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, obveze nositelja odobrenja za stavljanje u promet, izdavanje proizvodnih dozvola, obveze nositelja proizvodne dozvole, kvalificirane osobe i njihove obveze, ispitivanje u okviru kontrole kvalitete, puštanje serija u promet i farmakovigilanciju, kako je utvrđeno u pravu Ujedinjene Kraljevine;
 - (b) osiguravaju li nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine na svojem državnom području učinkovitu provedbu pravila iz točke (a) provođenjem, među ostalim, inspekcija i revizija kod nositelja odobrenja za stavljanje u promet, nositelja proizvodnih dozvola i veleprodaja koji se nalaze na njihovu državnom području, te provjerama na licu mjesta u njihovim prostorima u vezi s provedbom regulatornih funkcija iz točke (a).
2. Ako Komisija smatra da razina zaštite javnog zdravlja koju Ujedinjena Kraljevina osigurava pravilima o proizvodnji, distribuciji i upotrebi lijekova i učinkovitom

provedbom tih pravila više nije u bitnome jednakovrijedna onoj koja je zajamčena unutar Unije ili ako Komisiji nije dostupno dovoljno informacija da bi utvrdila osigurava li Ujedinjena Kraljevina u bitnome jednakovrijednu razinu zaštite javnog zdravlja, Komisija slanjem pisane obavijesti obavješćuje Ujedinjenu Kraljevinu o tom nalazu i o detaljnim razlozima za njega.

U razdoblju od šest mjeseci od pisane obavijesti poslana u skladu s prvim podstavkom Komisija pokreće savjetovanje s Ujedinjenom Kraljevinom radi popravljavanja situacije koja je bila razlog za tu pisanu obavijest. U opravdanim slučajevima Komisija može produljiti to razdoblje za tri mjeseca.

3. Ako se situacija koja je bila razlog za pisanu obavijest poslana u skladu sa stavkom 2. prvim podstavkom ne popravi u roku iz stavka 2. drugog podstavka, Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranog akta o izmjeni ili dopuni odredbi iz stavka 1. čija se primjena suspendira.
4. Ako se donese delegirani akt na temelju stavka 3., odredbe iz uvodne rečenice stavka 1., kako su navedene u delegiranom aktu, prestaju se primjenjivati prvog dana mjeseca koji slijedi nakon stupanja na snagu tog delegiranog akta.
5. Ako se situacija koja je bila razlog za donošenje delegiranog akta na temelju stavka 3. popravi, Komisija donosi delegirani akt u kojem se navode suspendirane odredbe koje se ponovo primjenjuju. U tom slučaju odredbe navedene u delegiranom aktu donesenom na temelju ovog stavka ponovo se primjenjuju od prvog dana mjeseca koji slijedi nakon stupanja na snagu delegiranog akta iz ovog stavka.

Članak 211.

Odredbe relevantne za Cipar, Irsku i Maltu koje se primjenjuju do 31. prosinca 2024.

1. Odstupajući od članka 56. stavka 4., odobrenja za stavljanje u promet prema postupku uzajamnog priznavanja ili decentraliziranom postupku iz poglavlja III. odjeljaka 3. i 4. mogu se izdati nositeljima odobrenja za stavljanje u promet s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske.

Do 31. prosinca 2024. nadležna tijela Cipra, Irske i Malte mogu produljivati odobrenja za stavljanje u promet koja su nositeljima odobrenja za stavljanje u promet s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske izdana prije 20. travnja 2022.

Odobrenja za stavljanje u promet koja su nadležna tijela Cipra, Irske ili Malte izdala ili produljila u skladu s prvim i drugim podstavkom prestaju važiti najkasnije 31. prosinca 2026.

2. Kad je riječ o ispitivanju u okviru kontrole kvalitete iz članka 8. koje se provodi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske za lijekove uvrštene na popis iz stavka 9., osim onih koje je odobrila Komisija, do 31. prosinca 2024. nadležna tijela Cipra, Irske i Malte mogu smatrati da se radi o opravdanom slučaju u smislu članka 8. točke (b), bez ocjenjivanja svakog pojedinog slučaja, ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:
 - (a) svaku seriju dotičnih lijekova u promet je pustila kvalificirana osoba na lokaciji u Uniji ili u Sjevernoj Irskoj ili kvalificirana osoba na lokaciji u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, koja primjenjuje standarde kakvoće jednakovrijedne onima utvrđenima u članku 153. stavku 1.;

- (b) ustanova koja provodi ispitivanje u okviru kontrole kvalitete, koju je imenovala treća strana, pod nadzorom je nadležnog tijela Ujedinjene Kraljevine, koji uključuje i provođenje provjera na licu mjesta;
 - (c) ako seriju pušta u promet kvalificirana osoba koja ima boravište i radi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, nositelj proizvodne dozvole izjavljuje da na dan 20. travnja 2022. nema na raspolaganju kvalificiranu osobu koja ima boravište i radi u Uniji.
3. Odstupajući od članka 142. stavka 1., nadležna tijela Cipra, Irske i Malte dopuštaju da nositelji odobrenja za promet na veliko iz članka 163. stavka 1. koji ne posjeduju relevantnu proizvodnu dozvolu uvoze lijekove iz dijelova Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:
- (a) lijekovi su podvrgnuti ispitivanju u okviru kontrole kvalitete u Uniji, kako je predviđeno člankom 153. stavkom 3., ili u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske u skladu s člankom 8. točkom (b);
 - (b) lijekovi su podvrgnuti puštanju serije u promet koje provodi kvalificirana osoba, i to ili u Uniji u skladu s člankom 153. stavkom 1., ili, za lijekove koje su odobrila nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom, u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske uz primjenu standarda kakvoće koji su jednakovrijedni onima utvrđenima u članku 153. stavku 1.;
 - (c) odobrenje za stavljanje u promet za dotični lijek izdano je u skladu s pravom Unije od strane nadležnog tijela države članice ili od strane Komisije ili, za lijekove koji se stavljaju u promet u Sjevernoj Irskoj, od strane nadležnog tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom;
 - (d) lijekovi se stavljaju na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima u državi članici u koju se uvoze ili, ako se uvoze u Sjevernu Irsku, stavljaju se na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima u Sjevernoj Irskoj;
 - (e) lijekovi imaju sigurnosne oznake iz članka 67.

Članak 166. stavak 1. točka (b) ne primjenjuje se na uvoz koji ispunjava uvjete iz prvog podstavka.

4. Za serije lijekova koje se izvoze iz države članice u dijelove Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske te potom uvoze, do 31. prosinca 2024., u Cipar, Irsku ili Maltu, kontrole nakon uvoza iz članka 153. stavka 1. prvog i drugog podstavka ne zahtijevaju se ako su te serije bile podvrgnute takvim kontrolama u državi članici prije izvoza u dijelove Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske i ako su uz njih priložena izvješća o kontroli iz članka 153. stavka 1. trećeg podstavka.
5. Odstupajući od članka 205. stavka 1., do 31. prosinca 2024., ako ne postoji odobrenje za stavljanje u promet ni zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet čije je rješavanje u tijeku, nadležna tijela Cipra i Malte mogu iz opravdanih razloga zaštite javnog zdravlja odobriti stavljanje u promet na svojem nacionalnom tržištu lijeka koji je odobren u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske.

Nadležna tijela Cipra i Malte također mogu zadržati na snazi ili, do 31. prosinca 2024., produljiti odobrenja za stavljanje u promet izdana na temelju članka 205. stavka 1. prije 20. travnja 2022. kojima se odobrava stavljanje u promet na njihovu nacionalnom tržištu lijeka odobrenog u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske.

Odobrenja izdana, produljena ili zadržana na snazi na temelju prvog ili drugog podstavka nisu važeća nakon 31. prosinca 2026.

6. Odstupajući od članka 56. stavka 4., nadležna tijela Malte i Cipra mogu izdavati odobrenja za stavljanje u promet kako je navedeno u stavku 5. nositeljima odobrenja za stavljanje u promet s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske.
7. Ako nadležna tijela Cipra ili Malte izdaju ili produlje odobrenje za stavljanje u promet kako je navedeno u stavku 5., ona osiguravaju usklađenost sa zahtjevima iz ove Direktive.
8. Prije izdavanja odobrenja za stavljanje u promet na temelju stavka 5. nadležna tijela Cipra ili Malte:
 - (a) obavješćuju nositelja odobrenja za stavljanje u promet u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske o prijedlogu za izdavanje ili produljenje odobrenja za stavljanje u promet na temelju stavaka od 5. do 8. za dotični lijek;
 - (b) mogu zahtijevati od nadležnog tijela u Ujedinjenoj Kraljevini da dostavi relevantne informacije u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet dotičnog lijeka.
9. Nadležna tijela Cipra, Irske i Malte na svojim internetskim stranicama objavljuju popis lijekova na koje su primijenila ili namjeravaju primijeniti odstupanja utvrđena u ovom članku i osiguravaju da se popis vodi na neovisan način te da se ažurira barem svakih šest mjeseci.

Članak 212.

Odstupanja za lijekove koji se stavljaju u promet u Cipru, Irskoj, Malti ili Sjevernoj Irskoj

Odstupanja utvrđena u članku 211. stavcima 1. i 6., članku 8., članku 209. stavcima 6. i 7., članku 153. stavku 3., članku 99. stavku 4. i članku 211. stavku 5. ne utječu na obveze nositelja odobrenja za stavljanje u promet da osigura kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijeka koji se stavlja u promet u Cipru, Irskoj, Malti ili Sjevernoj Irskoj utvrđene u ovoj Direktivi.

Poglavlje XVIII. Završne odredbe

Članak 213.

Izmjena priloga

Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi izmjene priloga od I. do VI. u svrhu njihove prilagodbe znanstvenom i tehničkom napretku te izmjene članka 22. u pogledu zahtjeva za procjenu rizika za okoliš utvrđenih u stavcima 2., 3., 4. i 6. tog članka.

Članak 214.

Stalni odbor za lijekove za humanu primjenu

1. Komisiji pomaže Stalni odbor za lijekove za humanu primjenu. Navedeni odbor je odbor u smislu Uredbe (EU) br. 182/2011.
2. Pri upućivanju na ovaj stavak primjenjuje se članak 5. Uredbe (EU) br. 182/2011.

3. Kada se mišljenje odbora treba dobiti pisanim postupkom i upućuje se na ovaj stavak, navedeni postupak završava bez rezultata samo kada u roku za davanje mišljenja to odluči predsjednik odbora.
4. Poslovník Stalnog odbora za lijekove stavlja se na raspolaganje javnosti.
5. Stalni odbor za lijekove za humanu primjenu osigurava da njegov poslovnik bude prilagođen potrebi da lijekovi što prije postanu dostupni pacijentima i da se u njemu uzmu u obzir zadaće koje su mu povjerene u skladu s poglavljem III. te postupak iz članka 42.

Članak 215.

Izvršavanje delegiranja ovlasti

1. Ovlást za donošenje delegiranih akata dodjeljuje se Komisiji podložno uvjetima utvrđenima u ovom članku.
2. Ovlást za donošenje delegiranih akata iz članka 4. stavka 2., članka 24. stavka 5., članka 25. stavka 9., članka 26. stavka 3., članka 28. stavaka 2. i 3., članka 27. stavka 3., članka 63. stavka 5., članka 65. stavka 2., članka 67. stavka 2., članka 88. stavka 1., članka 92. stavka 4., članka 126. stavka 1., članka 150. stavka 3., članka 153. stavka 4., članka 161., članka 210. stavka 4. i članka 213. dodjeljuje se Komisiji na razdoblje od pet godina počevši od [Ured za publikacije: unijeti datum stupanja na snagu ove Direktive]. Komisija izrađuje izvješće o delegiranim ovlastima najkasnije devet mjeseci prije kraja razdoblja od pet godina. Delegiranje ovlasti prešutno se produljuje za razdoblja jednakog trajanja, osim ako se Europski parlament ili Vijeće tom produljenju usprotive najkasnije tri mjeseca prije kraja svakog razdoblja.

Ovlást za donošenje delegiranih akata iz članka 210. stavaka 3. i 5. dodjeljuje se Komisiji na neodređeno vrijeme počevši od [Ured za publikacije: unijeti datum = datum stupanja na snagu ove Direktive].
3. Europski parlament ili Vijeće u svakom trenutku mogu opozvati delegiranje ovlasti iz članka 4. stavka 2., članka 24. stavka 5., članka 25. stavka 9., članka 26. stavka 3., članka 27. stavka 3., članka 28. stavaka 2. i 3., članka 63. stavka 5., članka 65. stavka 2., članka 67. stavka 2., članka 88. stavka 1., članka 92. stavka 4., članka 126. stavka 1., članka 150. stavka 3., članka 153. stavka 4., članka 161., članka 210. stavka 4. i članka 213. Odlukom o opozivu prekida se delegiranje ovlasti koje je u njoj navedeno. Opoziv počinje proizvoditi učinke sljedećeg dana od dana objave spomenute odluke u *Službenom listu Europske unije* ili na kasniji dan naveden u spomenutoj odluci. On ne utječe na valjanost delegiranih akata koji su već na snazi.
4. Prije donošenja delegiranog akta Komisija se savjetuje sa stručnjacima koje je imenovala svaka država članica u skladu s načelima utvrđenima u Međuinstitucijskom sporazumu o boljoj izradi zakonodavstva od 13. travnja 2016.
5. Čim donese delegirani akt, Komisija ga istodobno priopćuje Europskom parlamentu i Vijeću.
6. Delegirani akt donesen na temelju članka 6. stavka 2., članka 26. stavka 3., članka 24. stavka 5., članka 28. stavaka 2. i 3., članka 27. stavka 3., članka 63. stavka 5., članka 65. stavka 2., članka 67. stavka 2., članka 88. stavka 1., članka 92. stavka 4., članka 126. stavka 1., članka 150. stavka 3., članka 153. stavka 4., članka 161., članka 210. stavka 4. i članka 213. stupa na snagu samo ako ni Europski

parlament ni Vijeće u roku od dva mjeseca od priopćenja tog akta Europskom parlamentu i Vijeću na njega ne podnesu nikakav prigovor ili ako su prije isteka tog roka i Europski parlament i Vijeće obavijestili Komisiju da neće podnijeti prigovore. Taj se rok produljuje za dva mjeseca na inicijativu Europskog parlamenta ili Vijeća.

Članak 216.

Izješće

Do [Ured za publikacije: unijeti datum = 10 godina nakon 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] Komisija podnosi izvješće Europskom parlamentu i Vijeću o primjeni ove Direktive, uključujući ocjenu ispunjenja njezinih ciljeva i resursa potrebnih za njezinu provedbu.

Članak 217.

Stavljanje izvan snage

1. Direktiva 2001/83/EZ stavlja se izvan snage s učinkom od [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].
2. Direktiva 2009/35/EZ stavlja se izvan snage s učinkom od [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].
3. Upućivanja na direktive 2001/83/EZ i 2009/35/EZ stavljene izvan snage smatraju se upućivanjima na ovu Direktivu. Upućivanja na Direktivu 2001/83/EZ stavljenju izvan snage čitaju se u skladu s korelacijskom tablicom iz Priloga VIII.

Članak 218.

Prijelazne odredbe

1. Postupci u vezi sa zahtjevima za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji su potvrđeni u skladu s člankom 19. Direktive 2001/83/EZ prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] i koji su bili u tijeku [Ured za publikacije: unijeti datum = dan prije 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] dovršavaju se u skladu s člankom 29.
2. Postupci koji su pokrenuti na temelju članaka 29., 30., 31. i 107.i Direktive 2001/83/EZ prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] i koji su bili u tijeku [Ured za publikacije: unijeti datum = dan prije 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] dovršavaju se u skladu s člancima od 32. do 34. ili člankom 107.k, ovisno o slučaju, te direktive kako se primjenjivala [Ured za publikacije: unijeti datum = dan prije 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].
3. Ova se Direktiva primjenjuje i na lijekove odobrene u skladu s Direktivom 2001/83/EZ prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].

Ova se Direktiva primjenjuje i na registracije homeopatskih lijekova i tradicionalnih biljnih lijekova provedene u skladu s Direktivom 2001/83/EZ prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].

4. Odstupajući od poglavlja VI., lijekovi stavljeni u promet u skladu s Direktivom 2001/83/EZ prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] mogu se i dalje stavljati na raspolaganje na tržištu do [Ured za publikacije: unijeti datum = pet godina nakon 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive], pod uvjetom da su u skladu s odredbom o označivanju i uputi o lijeku iz glave V. Direktive 2001/83/EZ kako se primjenjivala [Ured za publikacije: unijeti datum = dan prije 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].
5. Odstupajući od članka 81., na referentne lijekove za koje je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesen prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] primjenjuju se odredbe o razdobljima zaštite podataka iz članka 10. Direktive 2001/83/EZ kako se primjenjivala [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] do [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].
6. Odstupajući od stavka 3., obveze izvješćivanja iz članka 57. ne primjenjuju se na lijekove odobrene u skladu s Direktivom 2001/83/EZ prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].

Članak 219.

Prenošenje

1. Države članice stave na snagu zakone i druge propise koji su potrebni radi usklađivanja s ovom Direktivom do [18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive]. One Komisiji odmah dostavljaju tekst tih mjera.
2. Kada države članice donose te mjere, one sadržavaju upućivanje na ovu Direktivu ili se na nju upućuje prilikom njihove službene objave. One sadržavaju i izjavu da se upućivanja u postojećim zakonima i drugim propisima na direktive stavljene izvan snage ovom Direktivom smatraju upućivanjima na ovu Direktivu. Države članice određuju načine tog upućivanja i način oblikovanja te izjave.
3. Države članice Komisiji dostavljaju tekst glavnih mjera nacionalnog prava koje donesu u području na koje se odnosi ova Direktiva.

Članak 220.

Stupanje na snagu

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

Članak 221.

Adresati

Ova je Direktiva upućena državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu,

*Za Europski parlament
Predsjednica*

*Za Vijeće
Predsjednik*



Bruxelles, 26.4.2023.
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

PRILOZI

Prijedlogu DIREKTIVE EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA

**o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu i o stavljanju izvan snage Direktive
2001/83/EZ i Direktive 2009/35/EZ**

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

PRILOG I.

INFORMACIJE IZ ZAHTJEVA

- (1) Naziv ili tvrtka i stalna adresa podnositelja zahtjeva, i kada je primjenjivo proizvođača.
- (2) Naziv lijeka.
- (3) Kvalitativni i kvantitativni podaci za sve sastojke lijeka, uključujući navođenje međunarodnog nezaštićenog naziva (INN) koji je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija, ako takvo ime postoji za lijek, ili upućivanje na odgovarajući kemijski naziv.
- (4) Procjena rizika za okoliš u skladu sa zahtjevima iz članaka 22. i 23.
- (5) Za lijek za humanu primjenu koji sadržava genetski modificirane organizme ili se od njih sastoji, procjena rizika za okoliš s identifikacijom i karakterizacijom mogućih opasnosti za zdravlje ljudi i životinja i okoliš. Procjena se provodi u skladu s elementima opisanima u članku 8. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] te zahtjevima iz Priloga II. ovoj Direktivi na temelju načela utvrđenih u Prilogu II. Direktivi 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća¹ uzimajući u obzir specifičnosti lijekova.
- (6) Opis proizvodnog postupka.
- (7) Terapijske indikacije, kontraindikacije i nuspojave.
- (8) Doziranje, farmaceutski oblik, način i put primjene te očekivani rok valjanosti.
- (9) Razloge zbog kojih je potrebno poduzeti posebne mjere opreza kod čuvanja lijeka, njegovog davanja pacijentu te odlaganja u otpad uz naznaku svih mogućih opasnosti koje lijek predstavlja za okoliš.
- (10) Opis metoda ispitivanja koje koristi proizvođač.
- (11) Pisanu potvrdu da je proizvođač lijeka, provodeći inspekcije u skladu s člankom 160., provjerio da se proizvođač djelatne tvari pridržavao načela dobre proizvođačke prakse. Pisana potvrda mora sadržavati informaciju o datumu inspekcije i izjavu o ishodu inspekcije kojom se potvrđuje da je proizvodnja u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse.
- (12) Rezultati:
 - (a) farmaceutskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ili mikrobioloških) ispitivanja,
 - (b) nekliničkih (toksikoloških i farmakoloških) ispitivanja,
 - (c) kliničkih ispitivanja.
- (13) Prema potrebi, dokazi iz drugih izvora kliničkih podataka (neintervencijskih kliničkih studija, registara).
- (14) Sažetak farmakovigilancijskog sustava podnositelja zahtjeva koji mora sadržavati sljedeće elemente:

¹ Direktiva 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. o namjernom uvođenju u okoliš genetski modificiranih organizama i o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 90/220/EEZ – Deklaracija Komisije (SL L 106, 17.4.2001., str. 1.).

- (a) dokaz da podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju kvalificiranu osobu odgovornu za farmakovigilanciju,
 - (b) države članice u kojima kvalificirana osoba ima prebivalište i obavlja svoje dužnosti,
 - (c) podaci za kontakt kvalificirane osobe,
 - (d) izjava koju je potpisao podnositelj zahtjeva da podnositelj ima potrebna sredstva za ispunjavanje zadataka i odgovornosti iz poglavlja VI.,
 - (e) uputa na lokaciju gdje se čuva glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu za lijek.
- (15) Plan upravljanja rizikom s opisom sustava upravljanja rizikom kojeg će podnositelj uvesti za dotični lijek zajedno sa sažetkom plana.
- (16) Izjava kojom se potvrđuje da klinička ispitivanja provedena izvan Europske unije zadovoljavaju etičke zahtjeve Uredbe (EU) br. 536/2014.
- (17) Sažetak opisa svojstava lijeka u skladu s člankom 62., nacrt (mock-up) vanjskog pakiranja lijeka s podacima iz Priloga IV. i unutarnjeg pakiranja lijeka s podacima iz članka 66., zajedno s uputom o lijeku u skladu s člankom 64.
- (18) Proizvodnu dozvolu proizvođača.
- (19) Kopije sljedećeg:
- (a) svih odobrenja za stavljanje u promet, dobivenih u drugoj državi članici ili u trećoj zemlji, sažetka podataka o sigurnosti uključujući podatke sadržane u periodičkim izvješćima o neškodljivosti, ako su dostupni, i izvješća o nuspojavama, zajedno s popisom onih država članica u kojima je zahtjev za dobivanje odobrenja za stavljanje u promet predan u skladu s ovom Direktivom i u postupku je obrade;
 - (b) sažetka opisa svojstava lijeka koje je predložio podnositelj u skladu s člankom 62. ili kako su ga odobrila nadležna tijela države članice u skladu s člankom 43. i uputa za uporabu lijeka predloženih u skladu s člankom 64. ili kako su ih odobrila nadležna tijela države članice u skladu s člankom 76.;
 - (c) pojedinsti svake odluke o odbijanju davanja odobrenja za stavljanje u promet bilo u Uniji ili trećoj zemlji, i razloge za takvu odluku.
- (20) Preslika uvrštenja lijeka u skupinu lijekova za rijetke bolesti kako su definirani u članku 63. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004], zajedno s kopijom relevantnog mišljenja Agencije.
- (21) Ako se zahtjev odnosi na antimikrobik, zahtjev sadržava i sljedeće:
- a) plan upravljanja uporabom antimikrobika u kojem se posebno navodi sljedeće:
 - (i) informacije o mjerama za ublažavanje rizika radi smanjenja razvoja antimikrobne rezistencije povezane s uporabom, propisivanjem i primjenom lijeka;
 - (ii) na koji način nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava pratiti otpornost na antimikrobik;
 - b) opis posebnih zahtjeva o informacijama navedenih u članku 58.;
 - c) pojedinsti o veličini pakiranja koja odgovara uobičajenom doziranju i trajanju liječenja.

- (22) Ako se zahtjev odnosi na odobrenje za stavljanje u promet generatora radionuklida, pored informacija iz članaka 6. i 7. zahtjev sadržava i:
- (a) opis cjelokupnog sustava i detaljan opis sastavnih dijelova sustava koji mogu utjecati na sastav ili kakvoću pripreme kćeri nuklida, i
 - (b) podatke o kakvoći i količini eluata ili sublimata.
- (23) Potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi.

PRILOG II.

ANALITIČKI, FARMAKOTOKSIKOLOŠKI I KLINIČKI STANDARDI I PROTOKOLI U ISPITIVANJU LIJEKOVA SADRŽAJ

Uvod i opća načela

Uvod i opća načela

- DIO I. Zahtjevi za standardnu dokumentaciju za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet
 - 1. Modul 1: Administrativni podaci
 - 1.1. Sadržaj
 - 1.2. Obrazac prijave
 - 1.3. Sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku
 - 1.3.1. Sažetak opisa svojstava lijeka
 - 1.3.2. Označivanje i uputa o lijeku
 - 1.3.3. Nacrti (mock-up) i uzorci
 - 1.3.4. Sažeci opisa svojstava lijeka koji su već odobreni u državama članicama
 - 1.4. Podaci o stručnjacima
 - 1.5. Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva
 - 1.6. Procjena rizika za okoliš
 - 2. Modul 2: Sažeci
 - 2.1. Sveukupni sadržaj
 - 2.2. Uvod
 - 2.3. Izvešće stručnjaka o kakvoći
 - 2.4. Izvešće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji
 - 2.5. Izvešće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji
 - 2.6. Neklinički sažetak
 - 2.7. Klinički sažetak
 - 3. Modul 3: Kemijski, farmaceutski i biološki podaci o lijekovima koji sadrže kemijske i/ili biološke djelatne tvari
 - 3.1. Oblik i prikaz
 - 3.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi
 - 3.2.1. Djelatna/e tvar(i)
 - 3.2.1.1. Opći podaci i podaci o polaznim materijalima i sirovinama
 - 3.2.1.2. Postupak proizvodnje djelatne(-ih) tvari
 - 3.2.1.3. Karakterizacija djelatne(-ih) tvari
 - 3.2.1.4. Provjera kakvoće djelatne(-ih) tvari

- 3.2.1.5. Poredbeni standardi ili tvari
- 3.2.1.6. Primarno pakovanje djelatne tvari.
- 3.2.1.7. Stabilnost djelatne(-ih) tvari
- 3.2.2. Gotovi lijek
- 3.2.2.1. Opis i sastav gotovog lijeka
- 3.2.2.2. Farmaceutski razvoj
- 3.2.2.3. Postupak proizvodnje gotovog lijeka
- 3.2.2.4. Provjera pomoćnih tvari
- 3.2.2.5. Provjera kakvoće gotovog lijeka
- 3.2.2.6. Poredbeni standardi ili tvari
- 3.2.2.7. Pakovanje gotovog lijeka
- 3.2.2.8. Stabilnost gotovog lijeka
- 4. Modul 4: Izvješća o nekliničkim ispitivanjima
- 4.1. Oblik i prikaz
- 4.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi
- 4.2.1. Farmakologija
- 4.2.2. Farmakokinetika
- 4.2.3. Toksikologija
- 5. Modul 5: Izvješća o kliničkim ispitivanjima
- 5.1. Oblik i prikaz
- 5.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi
- 5.2.1. Izvješća o bio-farmaceutskim ispitivanjima
- 5.2.2. Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu
- 5.2.3. Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima
- 5.2.4. Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima
- 5.2.5. Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti
- 5.2.5.1. Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju
- 5.2.5.2. Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostala izvješća o kliničkim ispitivanjima
- 5.2.6. Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet
- 5.2.7. Test liste i popis podataka o pojedinim bolesnicima
- Dio II.: Posebni zahtjevi i dokumentacija za davanje odobrenja za stavljanje u promet
- 1. Provjerena medicinska uporaba
- 2. Istovrsni lijekovi
- 3. Dodatni podaci traženi u posebnim situacijama

4. Sličan biološki lijek
5. Lijekovi s novom kombinacijom djelatnih tvari
6. Dokumentacija za davanje odobrenja u iznimnim okolnostima
7. Mješoviti zahtjevi za davanje odobrenja

Dio III. Posebne grupe lijekova

1. Biološki lijekovi
 - 1.1. Lijekovi iz krvne plazme
 - 1.2. Cjepiva
2. Radiofarmaceutici i prekursori
 - 2.1. Radiofarmaceutici
 - 2.2. Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radioobilježavanja
3. Homeopatski lijekovi
4. Biljni lijekovi
5. Lijekovi za liječenje teških i rijetkih bolesti („orphan” lijekovi)

Dio IV. Lijekovi za naprednu terapiju

1. Uvod
2. Definicije
 - 2.1. Lijek za gensku terapiju
 - 2.2. Lijek za terapiju somatskim stanicama
3. Posebni zahtjevi koji se odnose na modul 3.
 - 3.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.
 - 3.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju
 - 3.2.1. Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali
 - 3.2.1.1. Lijek za gensku terapiju koji sadrži slijed (sljedove) rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam (mikroorganizme) ili virus(viruse)
 - 3.2.1.2. Lijek za gensku terapiju koji sadrži genetski modificirane stanice
 - 3.2.2. Posebni zahtjevi
 - 3.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva
 - 3.3.1. Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali
 - 3.3.2. Posebni zahtjevi
 - 3.3.2.1. Polazni materijali
 - 3.3.2.2. Proizvodni proces
 - 3.3.2.3. Karakterizacija i strategija za kontrolu
 - 3.3.2.4. Pomoćne tvari

- 3.3.2.5. Razvojna istraživanja
- 3.3.2.6. Referentni materijali
- 3.4. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode
 - 3.4.1. Lijekovi za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode kako je predviđeno u članku 7. Uredbe (EZ) br. 1394/2007
 - 3.4.2. Kombinirani lijekovi za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članku 2. stavku 1. točki (d) Uredbe (EZ) br. 1394/2007
- 4. Posebni zahtjevi koji se odnose na modul 4.
 - 4.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.
 - 4.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju
 - 4.2.1. Farmakologija
 - 4.2.2. Farmakokinetika
 - 4.2.3. Toksikologija
 - 4.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva
 - 4.3.1. Farmakologija
 - 4.3.2. Farmakokinetika
 - 4.3.3. Toksikologija
- 5. Posebni zahtjevi koji se odnose na modul 5
 - 5.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.
 - 5.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju
 - 5.2.1. Farmakokinetička ispitivanja na ljudima
 - 5.2.2. Farmakodinamička ispitivanja na ljudima
 - 5.2.3. Studije o sigurnosti
 - 5.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama
 - 5.3.1. Lijekovi za terapiju somatskim stanicama u kojima je način djelovanja temeljen na proizvodnji definirane aktivne biomolekule/biomolekula
 - 5.3.2. Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama
 - 5.3.3. Studije o sigurnosti
- 5.4. Posebni zahtjevi za proizvode tkivnog inženjerstva
 - 5.4.1. Farmakokinetička ispitivanja
 - 5.4.2. Farmakodinamička ispitivanja
 - 5.4.3. Studije o sigurnosti

Uvod i opća načela

- (1) Podaci i dokumenti koji prate zahtjev za davanje odobrenja u skladu s člancima 8. i 10., stavkom 1. prilažu se u skladu sa zahtjevima propisanim ovim Prilogom i smjernicama koje je objavila Komisija u Pravilima za lijekove u Europskoj zajednici, svezak 2 B, Obavijest podnositeljima zahtjeva, Lijekovi za humanu primjenu, Izgled i sadržaj dokumentacije, Zajednički tehnički dokument (ZTD).
- (2) Pojediniosti i dokumenti prikazuju se u pet modula: Modul 1 sadrži posebne administrativne podatke koje zahtijeva Europska zajednica; Modul 2 sadrži sažetak o kakvoći, neklinički i klinički sažetak, Modul 3 sadrži kemijske, farmaceutske i biološke podatke, Modul 4 sadrži neklinička izvješća, dok Modul 5 sadrži klinička izvješća. Ova dokumentacija prilaže se u jednakom formatu za sve ICH⁽²⁾ regije (Europska zajednica, Sjedinjene Američke Države, Japan). Ovih pet Modula prilaže se strogo sukladno s formatom, sadržajem i sustavom bročnanog označivanja potanko opisanom u svesku 2 B gore spomenute obavijesti podnositeljima zahtjeva.
- (3) Izgled ZTD-a Europske zajednice primjenjiv je na sve vrste zahtjeva za davanje odobrenja bez obzira na postupak koji se primjenjuje (tj. centralizirani, međusobno priznavanje ili nacionalni) ili temelji li se na potpunom ili skraćenom postupku. Također je primjenjiv na sve vrste lijekova, uključujući nove kemijske tvari (NCE), radiofarmaceutike, derivate krvne plazme, cjepiva, biljne lijekove itd.
- (4) Prilikom pripreme dokumentacije za davanje odobrenja, podnositelji su također dužni voditi računa o znanstvenim smjernicama koje se odnose na kakvoću, sigurnost primjene i djelotvornost lijekova namijenjenih za humanu primjenu koje je usvojilo Povjerenstvo za izvorne lijekove (CPMP) i objavila Europska agencija za procjenu lijekova (EMA) i druge smjernice Zajednice koje se odnose na lijekove a objavila ih je Komisija u različitim svescima Pravila za lijekove u Europskoj zajednici.
- (5) Na dio dokumentacije koji se odnosi na kakvoću (kemijska, farmaceutska i biološka) primjenjuju se sve monografije uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje.
- (6) Postupak proizvodnje mora biti u skladu s propisanim uvjetima Direktive 91/356/EEZ o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse za lijekove namijenjene za humanu primjenu⁽³⁾ i načelima i smjernicama o DPP-u, koje je objavila Komisija u Pravilima za lijekove u Europskoj zajednici, svezak 4.
- (7) Dokumentacija mora sadržavati sve podatke bitne za ocjenu određenog lijeka, bez obzira na to jesu li povoljne ili nepovoljne za taj lijek. Osobito, potrebno je

² Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih uvjeta za registraciju lijekova za humanu primjenu.

³ SL L 193, 17.7.1991., str. 30.

navesti sve bitne pojedinosti o bilo kakvom nepotpunom ili nedovršenom farmako-toksikološkom ili kliničkom ispitivanju ili pokusu koji se odnosi na lijek i/ili završenim pokusima koji se odnose na terapijske indikacije koje nisu obuhvaćene predmetnim zahtjevom.

- (8) Svi klinički pokusi, koji se provode unutar Europske zajednice, moraju biti u skladu s propisanim uvjetima Direktive 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica vezanih uz primjenu dobre kliničke prakse u provođenju kliničkih ispitivanja na lijekovima namijenjenima za humanu primjenu⁽⁴⁾. Vodeći računa o tome tijekom ocjene dokumentacije, klinički pokusi provedeni izvan Europske zajednice, a koji se odnose na lijekove namijenjene uporabi u Europskoj zajednici, moraju se dizajnirati, provoditi i uključiti u izvješća u skladu s etičkim načelima i načelima dobre kliničke prakse, temeljeno na načelima jednakima odredbama Direktive 2001/20/EZ. Potrebno ih je provoditi u skladu s etičkim načelima koja su sadržana, primjerice, u Helsinškoj deklaraciji.
- (9) Nekliničke (farmako-toksikološke) studije trebaju se provoditi u skladu s odredbama Dobre laboratorijske prakse propisane u Direktivama Vijeća 87/18/EEZ o usklađivanju zakona i drugih propisa koji se odnose na primjenu načela dobre laboratorijske prakse i ocjene njihove primjene u ispitivanju kemijskih tvari⁽⁵⁾ i 88/320/EEZ o pregledu i provjeri dobre laboratorijske prakse (DLP)⁽⁶⁾.
- (10) Države članice također su dužne osigurati da se svi pokusi na životinjama provode u skladu s Direktivom Vijeća 86/609/EEZ od 24. studenoga 1986. o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica o zaštiti životinja za pokuse i druge znanstvene svrhe.
- (11) S ciljem praćenja ocjene koristi i rizika, sve nove informacije koje nisu sadržane u izvornom zahtjevu za davanje odobrenja i sve informacije o farmakovigilanciji dostavljaju se nadležnom tijelu. Po izdavanju odobrenja za stavljanje u promet svaka promjena podataka u dokumentaciji dostavlja se nadležnim tijelima u skladu s propisanim uvjetima Uredbe Komisije (EZ) br. 1084/2003⁽⁷⁾ i (EZ) br. 1085/2003⁽⁸⁾ ili, ako je primjenjivo, u skladu s nacionalnim odredbama kao i uvjetima iz sveska 9 izdanja Komisije Pravila za lijekove u Europskoj zajednici.

Ovaj Prilog podijeljen je na četiri različita dijela:

— Dio I. opisuje format zahtjeva za davanje odobrenja, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje, uputu o lijeku i zahtjeve za izgled standardne dokumentacije (Moduli 1 do 5).

⁴ SL L 121, 1.5.2001., str. 34.

⁵ SL L 15, 17.1.1987., str. 29.

⁶ SL L 145, 11.6.1988., str. 35.

⁷ Vidjeti str. 1. ovog Službenog lista

⁸ Vidjeti str. 1. ovog Službenog lista

- Dio II. sadrži ograničenja kod „Posebnih zahtjeva za davanje odobrenja”, tj. u slučaju dobro poznate medicinske uporabe, istovrsnih lijekova, novih kombinacija poznatih tvari, sličnih bioloških lijekova, iznimnih okolnosti i mješovitim zahtjevima (djelomično bibliografska, a djelomično vlastita ispitivanja).
- Dio III. bavi se „Posebnim uvjetima zahtjeva za davanje odobrenja” za biološke lijekove (Glavna dokumentacija o plazmi; Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva), radiofarmaceutike, homeopatske lijekove, biljne lijekove i lijekove za rijetke i teške bolesti.
- Dio IV. obrađuje „Lijekove za naprednu terapiju” i odnosi se na posebne zahtjeve za lijekove za gensku terapiju (koja koristi sustav ljudskih autolognih ili alogenih stanica, ili ksenogenični sustav) i lijekove za staničnu terapiju, ljudskog ili životinjskog porijekla, te lijekove za ksenogeničnu transplantaciju.

DIO I.

ZAHTJEVI ZA STANDARDNU DOKUMENTACIJU ZA DAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVNI PODACI

1.1. **Sadržaj**

Potrebno je priložiti cjelokupni pregled sadržaja Modula 1 do 5 dokumentacije za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

1.2. **Obrazac prijave**

Navodi se naziv lijeka za koji se podnosi zahtjev za davanje odobrenja te naziv(i) djelatne/ih tvari, zajedno s farmaceutskim oblikom, opisom puta primjene, dozom i konačnom vrstom i veličinom pakiranja.

Navodi se naziv i adresa podnositelja zahtjeva zajedno s nazivom i adresom proizvođača i lokacija uključenih u različite dijelove proizvodnje (uključujući proizvođača gotovog lijeka i proizvođača/e djelatne/ih tvari) te, gdje je primjenjivo, naziv i adresu uvoznika.

Podnositelj zahtjeva određuje vrstu zahtjeva i navodi uzorke, ako su oni priloženi.

U Prilogu administrativnih podataka dodaju se preslike proizvodne dozvole prema članku 40., zajedno s popisom zemalja u kojima je dano odobrenje za stavljanje lijeka u promet, preslikama svih sažetaka opisa svojstava lijeka u skladu s člankom 11. koje su odobrile države članice te popis zemalja u kojima je podnijet zahtjev.

Prema obrascu prijave, podnositelji su dužni navesti, među ostalim, pojedinosti o lijeku za koji se podnosi zahtjev, zakonsku osnovu zahtjeva, predloženog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođača/e, podatke o statusu lijeka za rijetke i teške bolesti, stručni savjet i program razvoja lijeka za pedijatrijsku uporabu.

1.3. Sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku

1.3.1. Sažetak opisa svojstava lijeka

Podnositelj zahtjeva predlaže sažetak opisa svojstava lijeka, u skladu s člankom 11.

1.3.2. Označivanje i uputa o lijeku

Navode se prijedlozi tekstova za unutarnje i vanjsko pakiranje kao i za uputu o lijeku. Oni moraju biti u skladu sa svim obvezatnim dijelovima navedenima u V. poglavlju o označivanju lijekova za humanu primjenu (članak 63.) i o uputi o lijeku (članak 59.).

1.3.3. Nacrti (mock-up) i uzorci

Podnositelj zahtjeva dužan je priložiti uzorak i/ili nacrt unutarnjeg i vanjskog pakiranja, označivanje i upute o lijeku za predmetni lijek.

1.3.4. Sažeci opisa svojstava lijeka koji su već odobreni u državama članicama

Kao prilog administrativnim podacima obrasca zahtjeva prilažu se preslike svih sažetaka opisa svojstava lijeka u skladu s člancima 11. i 21. koji su odobreni u državama članicama, gdje je to primjenjivo, te popis zemalja u kojima je zahtjev podnijet.

1.4. Podaci o stručnjacima

U skladu s člankom 12. stavkom 2., stručnjaci moraju dati iscrpna izvješća o svojim zapažanjima u vezi s dokumentima i podacima koji čine dokumentaciju za davanje odobrenja, a temeljeno na Modulima 3, 4 i 5 (kemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija, neklinička odnosno klinička dokumentacija). Stručnjaci su dužni obraditi kritične točke koje se odnose na kakvoću lijeka i istraživanja provedena na životinjama i ljudima te iznijeti sve podatke bitne za ocjenu.

Ovi zahtjevi ispunjavaju se davanjem izvješća stručnjaka o kakvoći, nekliničkog izvješća (podataka iz ispitivanja provedenih na životinjama) i kliničkog izvješća koji će biti dio Modula 2. dokumentacije za davanje odobrenja. Modul 1. uključuje izjavu potpisanu od strane stručnjaka, zajedno s kratko navedenim podacima o njihovom obrazovanju, usavršavanju i stručnom

iskustvu. Stručnjaci moraju posjedovati odgovarajuće tehničke ili profesionalne kvalifikacije. Potrebno je navesti i vrstu profesionalnog odnosa između stručnjaka i podnositelja zahtjeva.

1.5. **Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva**

Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva obrađeni su u dijelu II. ovog Priloga.

1.6. **Procjena rizika za okoliš**

Gdje je to primjenjivo, dokumentacija uz zahtjeve za davanje odobrenja uključuje procjenu rizika za okoliš koja sadrži pregled mogućih opasnosti koje bi korištenje i/ili odlaganje određenog lijeka moglo predstavljati za okoliš te prijedloge za odgovarajući način označivanja. Potrebno je voditi računa o opasnostima za okoliš vezanima uz otpuštanje određenih lijekova koji sadrže ili se sastoji od GMO-a (genetski modificiranih organizama) uzimajući u obzir članak 2. Direktive 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. o namjernom ispuštanju genetski modificiranih organizama u okoliš i o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 90/220/EEZ⁹).

Podaci koje se odnose na opasnost za okoliš navode se kao dodatak Modulu 1.

Ti podaci navode se u skladu s odredbama Direktive 2001/18/EZ, vodeći računa o svim smjernicama koje je objavila Komisija vezano uz primjenu spomenute Direktive.

Podaci se sastoje od:

— uvoda,

— preslike pisane ili pisanih suglasnosti za namjerno otpuštanjem GMO-a u okoliš u istraživačke i razvojne svrhe u skladu s dijelom B Direktive 2001/18/EZ,

— podataka koje propisuju prilozii II. do IV. Direktivi 2001/18/EZ, uključujući metode detekcije i identifikacije kao i jedinstvenu oznaku GMO-a, te sve dodatne podatke o predmetnom GMO-u ili proizvodu bitnom za ocjenu opasnosti za okoliš,

⁹ SL L 106, 17.4.2001., str. 1.

— izvješća o procjeni rizika za okoliš (ERA) pripremljenoga na temelju podataka navedenih u prilogima III. i IV. Direktivi 2001/18/EZ i u skladu s Prilogom II. Direktivi 2001/18/EZ,

— vodeći računa o gore navedenim podacima i ERA-i, zaključak kojim se predlaže odgovarajući plan upravljanja rizicima koji uključuje, s obzirom na predmetni GMO i sam lijek, plan praćenja nakon stavljanja u promet i identificiranje svih posebnih pojedinosti koje je nužno uključiti u sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku,

— odgovarajuće mjere informiranja javnosti.

Potrebno je uključiti i potpis autora s datumom, podatke o njegovom obrazovanju, stručnom usavršavanju i iskustvu, te izjavu o odnosu autora i podnositelja zahtjeva.

2. MODUL 2: SAŽECI

Ovaj Modul sadrži sažetke kemijskih, farmaceutskih i bioloških podataka, nekliničkih podataka i kliničkih podataka prikazanih u modulima 3, 4 i 5 dokumentacije za davanje odobrenja, te izvješća/preglede opisane u članku 12. ove Direktive.

Ovdje se obrađuju i analiziraju kritične točke. Navode se činjenični sažeci uključujući tablične prikaze. Ta izvješća sadrže poveznice s tabličnim prikazima ili s podacima sadržanima u glavnoj dokumentaciji Modula 3 (kemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija), Modula 4. (neklinička dokumentacija) i Modula 5. (klinička dokumentacija).

Podaci sadržani u Modulu 2 navode se u skladu s oblikom, sadržajem i sustavom brojanog označivanja opisanima u svesku 2 obavijesti podnositeljima zahtjeva. Pregledi i sažeci moraju biti u skladu s ovdje utvrđenim temeljnim načelima i uvjetima:

2.1. Sveukupni sadržaj

U Modulu 2 navodi se popis sadržaja znanstvene dokumentacije priložene u modulima 2 do 5.

2.2. Uvod

Navode se podaci o farmakološkoj skupini, načinu djelovanja i predloženoj kliničkoj primjeni lijeka za koji se traži odobrenje za stavljanje u promet.

2.3. **Izvješće stručnjaka o kakvoći**

Izvješće stručnjaka o kakvoći sadrži pregled podataka vezanih uz kemijske, farmaceutske i biološke podatke.

Treba naglasiti ključne kritične parametre i pitanja vezana uz kakvoću, te dati obrazloženja u slučajevima nepridržavanja odgovarajućih smjernica. Ovaj dokument slijedi sadržaj i koncepciju odgovarajućih opširnih podataka iz Modula 3.

2.4. **Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji**

Nužno je priložiti cjelovitu i kritičku ocjenu nekliničkog vrednovanja lijeka na životinjama/in vitro. To uključuje raspravu i obrazloženje strategije korištene pri ispitivanju i nepridržavanje odgovarajućih smjernica.

Osim u slučaju bioloških lijekova uključuje se ocjena onečišćenja i razgradnih produkata, zajedno sa njihovim mogućim farmakološkim i toksikološkim učincima. Treba razmotriti posljedice bilo kakvih razlika u kiralnosti, kemijskom obliku i profilu onečišćenja između tvari korištene u nekliničkim ispitivanjima i lijeka koji je namijenjen za promet.

Za biološke lijekove, ocjenjuje se usporedivost materijala korištenih u nekliničkim ispitivanjima, kliničkim ispitivanjima i lijeka namijenjenog za promet.

Sve nove pomoćne tvari podliježu posebnoj procjeni sigurnosti primjene.

Treba odrediti obilježja lijeka prema rezultatima nekliničkih ispitivanja, te razmotriti moguće posljedice nađenog na sigurnost primjene lijeka u namijenjenoj kliničkoj uporabi kod ljudi.

2.5. **Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji**

Svrha kliničkog izvješća jest kritička analiza kliničkih podataka iz kliničkog sažetka i Modula 5. Potrebno je objasniti pristup kliničkom razvoju lijeka, uključujući dizajn ispitivanja, provedbu ispitivanja i odluke vezane uz ispitivanja.

Potrebno je dati kratak pregled kliničkih nalaza, uključujući značajna ograničenja, kao i ocjenu koristi i rizika temeljenih na zaključcima kliničkih ispitivanja. Također treba protumačiti način na koji nalazi o djelotvornosti i sigurnosti podupiru predloženu dozu i ciljane indikacije, kao i procjenu na koji način će sažetak opisa svojstava lijeka i drugi pristupi optimirati koristi i upravljati rizicima.

Potrebno je objasniti probleme koji se mogu pojaviti kao i sva neriješena pitanja u vezi djelotvornosti ili sigurnosti primjene.

2.6. **Neklinički sažetak**

Rezultati farmakoloških, farmakokinetičkih i toksikoloških ispitivanja provedenih na životinjama/in vitro navode se kao činjenični pisani i tablični sažeci, sljedećim redom:

- Uvod

- Sažetak farmakoloških podataka

- Tablični prikaz sažetka farmakoloških podataka

- Sažetak farmakokinetičkih podataka

- Tablični prikaz sažetka farmakokinetičkih podataka

- Sažetak toksikoloških podataka

- Tablični prikaz sažetka toksikoloških podataka.

2.7. **Klinički sažetak**

Navodi se iscrpni činjenični sažetak kliničkih podataka o lijeku uključenih u Modul 5. To obuhvaća rezultate svih biofarmaceutskih ispitivanja, kliničkih farmakoloških ispitivanja, te ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti. Potrebno je uključiti sažetke pojedinačnih ispitivanja.

Kratki prikaz kliničkih podataka navodi se sljedećim redom:

- Sažetak biofarmaceutskih ispitivanja i pripadajuće metode analize

- Sažetak ispitivanja kliničke farmakologije

- Sažetak o kliničkoj djelotvornosti

— Sažetak o kliničkoj sigurnosti

— Kratki sadržaj pojedinačnih ispitivanja

3. MODUL 3: KEMIJSKI, FARMACEUTSKI I BIOLOŠKI PODACI O LIJEKOVIMA KOJI SADRŽE KEMIJSKE I/ILI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI

3.1. **Oblik i prikaz**

Opći sadržaj Modula 3 obuhvaća sljedeće dijelove:

— Sadržaj

— Podaci o lijeku

— *Djelatna tvar*

Opći podaci

— Nomenklatura

— Struktura

— Osnovna svojstva

Proizvodnja

— Proizvođač(i)

— Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole

— Provjera kakvoće sirovina

— Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda

— Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka

— Razvoj proizvodnog postupka

Karakterizacija

— Potvrda strukture i druge osobine

— Onečišćenja

Provjera kakvoće djelatne tvari

— Zahtjev kakvoće

— Analitički postupci

— Validacija analitičkih postupaka

— Rezultati analize serija

— Obrazloženje zahtjeva kakvoće

Poredbeni standardi ili tvari

Unutarnje pakovanje

Stabilnost

— Sažetak i zaključci ispitivanja stabilnosti

odobrenja

— Protokol i obveze ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja

— Rezultati ispitivanja stabilnosti

— *Gotovi lijek*

Gotovi lijek Opis i sastav lijeka

Farmaceutski razvoj

— Sastavnice lijeka

— Djelatna tvar

— Pomoćne tvari

— Lijek

— Razvoj formulacije

— Predoziranje

— Fizikalno-kemijska i biološka svojstva

— Razvoj proizvodnog postupka

— Unutarnje pakovanje

— Mikrobiološka svojstva

— Podaci o kompatibilnosti

Proizvodnja

— Proizvođač(i)

— Proizvodna receptura

— Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole

— Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda

— Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka

Provjera kakvoće pomoćnih tvari

— Zahtjevi kakvoće

— Analitički postupci

— Validacija analitičkih postupaka

— Obrazloženje zahtjeva kakvoće

— Pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog porijekla

— Nove pomoćne tvari

Provjera kakvoće gotovog lijeka

— Zahtjev(i) kakvoće

— Analitički postupci

— Validacija analitičkih postupaka

— Rezultati analize serija

— Karakterizacija onečišćenja

— Obrazloženje zahtjeva kakvoće

- Poredbeni standardi ili tvari
- Unutarnje pakovanje
- Stabilnost
 - Sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti
 - Protokol i obveze ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja
 - Rezultati ispitivanja stabilnosti
- *Dodaci*
 - Prostor i oprema (samo za biološke lijekove)
 - Procjena sigurnosti kontaminacije stranim tvarima
 - Pomoćne tvari
- *Dodatne informacije Europske zajednice*
 - Shema validacije proizvodnog postupka lijeka
 - Medicinski proizvod
 - Ovjernica/e o prikladnosti Europske farmakopeje
 - Lijekovi koji sadrže ili u proizvodnom postupku koriste tvari životinjskog i/ili ljudskog porijekla (TSE postupak)
- Literaturni podaci

3.2. **Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi**

1. Kemijski, farmaceutski i biološki podaci koji se navode uključuju za djelatne tvari i za gotovi lijek sve bitne podatke o: razvoju, proizvodnom postupku, karakterizaciji i svojstvima, zahtjeve i metode ispitivanja za provjeru kakvoće, stabilnost kao i opis sastava i vrstu i veličinu pakovanja gotovog lijeka.
2. Navode se dvije glavne grupe podataka, one koje se odnose na djelatnu/e tvari odnosno one koje se odnose na gotov lijek.
3. Ovaj Modul, uz to, navodi detaljne podatke o polaznim materijalima i sirovinama korištenima tijekom proizvodnje djelatne/ih tvari i o pomoćnim tvarima koje su u sastavu gotovog lijeka.
4. Svi postupci i metode koje se koriste u proizvodnji i provjeri kakvoće djelatne tvari i gotovog lijeka opisuju se s dovoljno pojedinosti potrebnih za ponovnu provedbu istih postupaka, koji se provode na zahtjev nadležnog tijela. Svi postupci ispitivanja moraju biti u skladu s trenutnim znanstvenim dostignućima i trebaju biti validirani. Navode se i rezultati validacije. U slučaju analitičkih postupaka uključenih u Europsku farmakopeju, ovaj opis zamjenjuje se odgovarajuće detaljnim upućivanjem na monografije i opća poglavlja.

5. Monografije Europske farmakopeje primjenjive su na sve tvari, pripravke i farmaceutske oblike koji se tamo navode. Što se tiče drugih tvari, svaka država članica može zahtijevati pridržavanje vlastite nacionalne farmakopeje.

Ipak, ako se radi o tvari iz Europske farmakopeje ili iz farmakopeje neke države članice proizvedenoj postupkom prema kojem zaostaju onečišćenja koja se ne mogu provjeriti prema monografiji, potrebno je navesti ta onečišćenja i njihove najviše dopuštene granice te opisati prikladni postupak ispitivanja. U slučajevima kada bi zahtjev kakvoće propisan monografijom Europske farmakopeje ili nacionalnom farmakopejom neke države članice mogao biti nedostatan za provjeru kakvoće tvari, nadležna tijela mogu od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zahtijevati prikladnije zahtjeve kakvoće. Nadležna tijela obavješćuju o tome tijela nadležna za dotičnu farmakopeju. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dužan je tijelima nadležnim za dotičnu farmakopeju dostaviti pojedinosti navodnih nedostataka i dodatne uvedene zahtjeve.

U slučaju analitičkih postupaka uključenih u Europsku farmakopeju, umjesto opisa potrebno je u svakom odgovarajućem odjeljku prikladno uputiti na monografiju/e i opće/a poglavlje/a.

6. Ako polazni materijali sirovine, djelatne tvari ili pomoćne tvari nisu opisane ni u Europskoj farmakopeji ni u farmakopeji države članice, može se prihvatiti usklađenost s monografijom farmakopeje neke treće zemlje. U takvim slučajevima, podnositelj zahtjeva prilaže presliku monografije zajedno s podacima o validaciji analitičkih postupaka sadržanih u monografiji te prijevodom, gdje je to prikladno.
7. Ako je djelatna tvar i/ili sirovina odnosno polazni materijal ili pomoćna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, podnositelj zahtjeva može zatražiti ovjernicu Europske farmakopeje o prikladnosti koja se, ako je izdana od strane Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova, prilaže u odgovarajućem dijelu ovog Modula. Smatra se da ovjernice o prikladnosti monografije Europske farmakopeje zamjenjuju odgovarajuće podatke iz odgovarajućih dijelova opisanih u ovom Modulu. Proizvođač daje pisanu izjavu podnositelju zahtjeva da proizvodni postupak nije mijenjan od izdavanja ovjernice o prikladnosti od strane Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova.
8. U slučaju potpuno definirane djelatne tvari, proizvođač djelatne tvari ili podnositelj zahtjeva mogu organizirati da
 - i. detaljan opis proizvodnog postupka;
 - ii. kontrolu kakvoće tijekom proizvodnje; i

iii. validaciju proizvodnog postupka

proizvođač djelatne tvari dostavi u zasebnom dokumentu izravno nadležnim tijelima, kao Glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari.

U ovom slučaju proizvođač je, pak, dužan podnositelju zahtjeva dostaviti sve podatke, koji ovom potonjem mogu biti nužni da bi preuzeo odgovornost za lijek. Proizvođač pisanim putem potvrđuje podnositelju zahtjeva da će osigurati ujednačenu kakvoću svih proizvedenih serija i neće mijenjati proizvodni postupak niti zahtjeve kakvoće bez prethodne obavijesti podnositelju zahtjeva. Dokumenti i podaci o takvoj izmjeni dostavljaju se nadležnim tijelima; isti dokumenti i podaci također se dostavljaju podnositelju zahtjeva ako se odnose na otvoreni dio Glavne dokumentacije o djelatnoj tvari.

9. Posebne mjere vezane uz sprečavanje prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije (tvari porijeklom od preživača): u svakoj fazi proizvodnog postupka, podnositelj zahtjeva mora dokazati usklađenost korištenih materijala s Uputama o smanjivanju rizika prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Europske unije. Usklađenost s navedenim Uputama može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, ovjernice o usklađenosti s odgovarajućom monografijom Europske farmakopeje koju je izdalo Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova, ili dostavljanjem znanstvenih podataka koji služe kao dokaz te usklađenosti.
10. Za strane tvari koje uobičajeno nisu prisutne u lijeku, navode se podaci o procjeni rizika s obzirom na moguću kontaminaciju stranim tvarima, bilo da su nevirusnog ili virusnog porijekla, kako je propisano odgovarajućim smjernicama kao i odgovarajućom općom monografijom i općim poglavljem Europske farmakopeje.
11. Ako se u nekoj fazi proizvodnog postupka i provjere kakvoće lijeka koristi posebna aparatura ili oprema, ona treba biti detaljno opisana.
12. Ako je u skladu s člankom 1. stavkom 8. drugim podstavkom ili člankom 1. stavkom 9. drugim podstavkom Uredbe (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća¹⁰ proizvod reguliran ovom Direktivom, dokumentacija za odobrenje za stavljanje na tržište uključuje, prema potrebi, rezultate ocjenjivanja sukladnosti dijela proizvoda s relevantnim

¹⁰ Uredba (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o medicinskim proizvodima, o izmjeni Direktive 2001/83/EZ, Uredbe (EZ) br. 178/2002 i Uredbe (EZ) br. 1223/2009 te o stavljanju izvan snage direktiva Vijeća 90/385/EEZ i 93/42/EEZ (SL L 117, 5.5.2017., str. 1.).

općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti utvrđenima u Prilogu I. toj Uredbi sadržane u proizvođačevoj EU izjavi o sukladnosti ili relevantnoj potvrdi koju je izdalo prijavljeno tijelo, a koja je omogućila proizvođaču da stavi oznaku CE na medicinski proizvod.

Ako dokumentacija ne uključuje rezultate ocjenjivanja sukladnosti iz prvog podstavka i ako je za ocjenjivanje sukladnosti proizvoda, ako se on zasebno upotrebljava, potrebno sudjelovanje prijavljenog tijela u skladu s Uredbom (EU) 2017/745, tijelo zahtijeva od podnositelja zahtjeva da iznese svoje mišljenje o sukladnosti dijela proizvoda s relevantnim općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti utvrđenima u Prilogu I. toj Uredbi koje izdaje prijavljeno tijelo imenovano u skladu s tom Uredbom za dotičnu vrstu proizvoda.

3.2.1. *Djelatna/e tvar(i)*

3.2.1.1. Opći podaci i podaci o polaznim materijalima i sirovinama

- a) Navode se podaci o nazivlju djelatne tvari, uključujući preporučeni međunarodni nezaštićeni naziv (INN), naziv iz Europske farmakopeje ako postoji, kemijski/e naziv(e).

Navodi se strukturna formula, uključujući podatke o relativnoj i apsolutnoj stereokemiji, molekulska formula, i relativna molekulska masa. U slučaju biotehnoških lijekova, navodi se shematski slijed aminokiselina i relativna molekulska masa.

Treba uključiti i popis fizikalno-kemijskih i drugih bitnih svojstava djelatne tvari, uključujući podatke o biološkoj aktivnosti za biološke lijekove.

- b) U smislu ovog Priloga, polaznim materijalima smatraju se sve tvari iz kojih se proizvodi ili ekstrahira djelatna tvar.

Za biološke lijekove, polaznim materijalima smatraju se sve tvari biološkog porijekla, poput mikroorganizama, organa i tkiva biljnog ili životinjskog porijekla, stanice ili tekućine (uključujući krv ili plazmu) ljudskog ili životinjskog porijekla, te biotehnoške stanične tvorevine (stanični supstrati, rekombinantni ili ne, uključujući matične stanice).

Biološki lijek jest lijek čija je djelatna tvar biološkog porijekla. Tvar biološkog porijekla jest tvar proizvedena ili ekstrahirana iz biološkog izvora, koja za svoju karakterizaciju i provjeru kakvoće zahtijeva kombinaciju fizikalno-kemijsko-bioloških ispitivanja, zajedno s proizvodnim postupkom i njegovom provjerom. Sljedeći lijekovi smatraju

se biološkim lijekovima: imunološki lijekovi i lijekovi dobiveni iz ljudske krvi i ljudske plazme, prema definicijama iz stavaka 4., odnosno 10. članka 1.; lijekovi obuhvaćeni dijelom A Priloga Uredbi (EEZ) br. 2309/93; lijekovi za naprednu terapiju prema definiciji iz dijela IV. ovog Priloga.

Sve druge tvari koje se koriste u proizvodnji ili ekstrakciji djelatne(ih) tvari ali iz koje se djelatna tvar ne dobiva izravno, poput reagensa, hranjivih podloga, fetalni goveđi serum, aditivi, te puferi za kromatografiju itd. smatraju se sirovinama.

3.2.1.2. Postupak proizvodnje djelatnih tvari

- a) Opis postupka proizvodnje djelatne tvari obvezuje podnositelja zahtjeva na proizvodnju djelatne tvari. Da bi se na prikladan način opisao proizvodni postupak i procesna kontrola, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke u skladu sa smjernicama koje je objavila Agencija.
- b) Treba dostaviti popis svih tvari potrebnih za proizvodnju djelatne tvari, navodeći gdje se u postupku koristi koja tvar. Navode se i podaci o kakvoći i provjeri kakvoće tih tvari. Dodatno je potrebno priložiti podatke koji dokazuju da navedeni materijali zadovoljavaju odgovarajuće standarde za svoju predviđenu primjenu.

Navodi se popis sirovina uključujući podatke o njihovoj kakvoći i provjeri kakvoće.

Također je potrebno navesti naziv, adresu i ulogu u proizvodnji za sve proizvođače, uključujući ugovorne proizvođače, kao i popis svih lokacija/pogona za proizvodnju i provjeru kakvoće.

- c) Na biološke lijekove primjenjuju se sljedeći dodatni podaci.

Treba opisati i dostaviti porijeklo polaznih materijala.

Što se tiče posebnih mjera za sprječavanje prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnositelj zahtjeva mora dokazati da je djelatna tvar u skladu s Uputama o smanjivanju rizika prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Europske unije.

Pri korištenju banaka stanica, valja dokazati da se karakteristike stanica koje se koriste u proizvodnji i nakon nje nisu izmijenile.

Sjemenski sojevi, banke stanica, pulovi seruma ili plazme i druge tvari biološkog porijekla te, kada god je moguće, tvari iz kojih su ove dobivene, ispituju se na prisutnost stranih tvari.

Ako je prisutnost potencijalno patogenih stranih tvari neizbježna, odgovarajući materijali mogu se koristiti samo ako daljnja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivaciju, što treba potvrditi validacijom.

Kada god je moguće, proizvodnja cjepiva treba se temeljiti na sustavu sjemenskih sojeva i na provjerenim staničnim bankama. Kod bakterijskih i virusnih cjepiva karakteristike zaraznih tvari treba dokazati na sjemenskim sojevima. Uz to, za živa cjepiva atenuacijske karakteristike dokazuju se na sjemenskim sojevima; ako taj dokaz nije dostatan, atenuacijske karakteristike treba dokazati u postupku proizvodnje.

Za lijekove koji se dobivaju od ljudske krvi ili plazme, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke o porijeklu, kriterijima i postupcima prikupljanja, prijevozu i skladištenju ishodnih tvari u skladu s odredbama Dijela III. ovog Priloga.

Treba opisati proizvodne pogone i opremu.

- d) Treba navesti ispitivanja i kriterije prihvatanja koji se primjenjuju na svakom kritičnom koraku proizvodnje, podatke o kakvoći i provjeri intermedijera te validaciju i/ili evaluaciju postupka proizvodnje, kako je to prikladno.
- e) Ako je prisutnost potencijalno patogenih stranih tvari neizbježna, odgovarajući materijali koriste se samo ako daljnja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivacija, što treba validirati te priložiti u dijelu dokumentacije o ocjeni sigurnosti od kontaminacije virusima.
- f) Treba navesti opis i obrazloženje značajnih izmjena proizvodnog postupka tijekom razvoja i/ili izmjene mjesta proizvodnje djelatne tvari.

3.2.1.3. Karakterizacija djelatnih tvari

Potrebno je priložiti podatke o strukturi i drugim svojstvima djelatne/ih tvari.

Potrebno je priložiti podatke o potvrdi strukture djelatne/ih tvari pomoću fizikalno-kemijskih i/ili imunokemijskih i/ili bioloških metoda, kao i podatke o onečišćenjima.

3.2.1.4. Kontrola djelatnih tvari

Treba navesti detaljne podatke o zahtjevu kakvoće koji se koristi u rutinskoj provjeri djelatne/ih tvari, obrazložiti odabir zahtjeva kakvoće i opis metoda ispitivanja te podatke o validaciji metoda.

Treba priložiti rezultate analize pojedinih serija proizvedenih tijekom razvoja.

3.2.1.5. Referentne norme i materijali

Poredbeni standardi trebaju biti utvrđeni i detaljno opisani. Ako je primjenjivo, treba koristiti kemijske i biološke referentne standarde iz Europske farmakopeje.

3.2.1.6. Primarno pakovanje djelatne tvari

Treba priložiti opis primarnog spremnika te njihove zahtjeve kakvoće.

3.2.1.7. Stabilnost djelatne(-ih) tvari

- a) Potrebno je dostaviti sažetak provedenih vrsta ispitivanja stabilnosti, korištenih protokola te rezultata ispitivanja;
- b) Detaljne rezultati ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o korištenim analitičkim postupcima i validaciju ovih postupaka trebaju biti prikazani u odgovarajućem obliku
- c) Treba priložiti protokol o ispitivanju stabilnosti i izjavu o planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon davanja odobrenja

3.2.2. *Gotovi lijek*

3.2.2.1 Opis i sastav gotovog lijeka

Treba priložiti opis gotovog lijeka i njegovog sastav. Navedeni podaci uključuju opis farmaceutskog oblika sa svim sastojcima gotovog lijeka, njihovom količinom u jediničnoj dozi, ulogom sastojaka i to za:

— djelatne tvari,

- sastojke pomoćne tvari, kakva god bila njihova priroda ili korištena količina, uključujući boje, konzervanse, adjuvante, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, arome i aromatske tvari itd.,
- vanjske sastojke lijeka koje pacijenti gutaju ili uzimaju na kakav drugi način (tvrde kapsule, meke kapsule, rektalne kapsule, obložene tablete, filmom obložene tablete itd.),
- ovi podaci trebaju biti dopunjeni svim relevantnim podacima vezanima uz vrstu spremnika i, gdje je to prikladno, načinu zatvaranja, uključujući podatke o medicinskim proizvodima pomoću kojih će se lijek koristiti ili davati i koji će se isporučivati s lijekom.

„Uobičajena terminologija”, koja se koristi pri opisivanju sastojaka lijekova, znači sljedeće, bez obzira na primjenu drugih odredbi članka 8. stavka 3. točke (c):

- za tvari koje su obuhvaćene Europskom farmakopejom ili, ako ne tamo, nacionalnom farmakopejom jedne od država članica, navodi se glavni naslov tvari iz zaglavlja dotične monografije, i citira odgovarajuća farmakopeja,
- za druge tvari, navodi se međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, ili, ako to nije moguće, točan znanstveni naziv; tvari koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni točan znanstveni naziv treba navesti porijeklo i postupak dobivanja, dopunjeno, gdje je to prikladno, drugim relevantnim podacima,

za boje, navodi se oznaka „E” koju im je dodijelila Direktiva Vijeća 78/25/EEZ od 12. prosinca 1977. o usklađivanju zakonodavstava država članica u odnosu na bojila koja se mogu dodavati lijekovima⁽¹¹⁾ i/ili Direktive Europskog parlamenta i Vijeća 94/36/EZ od 30. lipnja 1994. o bojilima koja se koriste u hrani⁽¹²⁾.

Prilikom navođenja kvantitativnog sastava djelatne(ih) tvari u gotovom lijeku, nužno je navesti, ovisno o farmaceutskom obliku, masu ili broj jedinica biološke aktivnosti, bilo po dozi ili po jedinici mase ili volumena, za svaku djelatnu tvar.

¹¹ SL L 11, 14.1.1978., str. 18.

¹² SL L 237, 10.9.1994., str. 13.

Za djelatne tvari prisutne u obliku spoja ili derivata, mora se navesti njihova ukupna masa te, ako je potrebno i relevantno, masa aktivnog(-ih) dijela(-ova) molekule.

Za lijekove s novom djelatnom tvari, kvantitativni sastav djelatne tvari koja dolazi u obliku soli ili hidrata, treba se sustavno izražavati kao masa aktivnog dijela molekule. Za sve naknadno odobrene lijekove, s istom djelatnom tvari, kvantitativni sastav treba se izražavati na isti način.

Za tvari koje se ne mogu molekularno definirati, treba koristiti jedinice biološke aktivnosti, koje trebaju biti međunarodne jedinice prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, ako postoje. Ako za tu tvar nisu definirane međunarodne jedinice, biološka aktivnost treba biti izražena na takav način da nedvosmisleno iskazuje biološku aktivnost, uz upotrebu jedinica Europske farmakopeje gdje je to moguće.

3.2.2.2. Farmaceutski razvoj

Ovo poglavlje treba biti posvećeno podacima o ispitivanjima tijekom razvoja provedenim da se utvrdi jesu li doza, formulacija, proizvodni postupak, primarno pakovanje, mikrobiološka svojstva i upute za korištenje lijeka odgovarajući za predviđenu upotrebu lijeka, navedenu u dokumentaciji za davanje odobrenja.

Ova ispitivanja odvojena su od rutinskih provjera kakvoće prema propisanom zahtjevu kakvoće. Trebaju se identificirati i opisati kritični parametri formulacije i proizvodnog postupka lijeka, koji mogu utjecati na reproducibilnost proizvedenih serija lijeka, djelotvornost lijeka i njegovu kakvoću. Dodatni potporni podaci, prema potrebi, trebaju se vezati na odgovarajuće dijelove Modula 4 (izvješća nekliničkih ispitivanja) i Modula 5 (izvješća kliničkih ispitivanja) dokumentacije za davanje odobrenja.

- a) Potrebno je dostaviti dokaze o kompatibilnosti djelatne i pomoćnih tvari te ključne fizičko-kemijske karakteristike djelatne tvari koje mogu utjecati na djelotvornost gotovog lijeka ili na međusobnu kompatibilnost različitih djelatnih tvari u slučaju lijekova s kombinacijom djelatnih tvari.
- b) Potrebno je obrazložiti izbor pomoćnih tvari, posebno u odnosu na njihovu predviđenu ulogu i količinu u sastavu lijeka.
- c) Potrebno je priložiti podatke o razvoju gotovog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način primjene i upotrebu lijeka.
- d) Svako predoziranje u sastavu lijeka treba biti opravdano.

- e) Treba obratiti pozornost i dokumentirati sve fizičko-kemijske i biološke parametre bitne za djelotvornost gotovog lijeka.
- f) Potrebno je priložiti podatke o odabiru i poboljšanjima proizvodnog postupka, kao i podatke o razlikama između proizvodnog(-ih) postup(a)ka korištenog(-ih) za proizvodnju serija namijenjenih za klinička ispitivanja i postupka korištenog za proizvodnju predloženog gotovog lijeka.
- g) Potrebno je dostaviti podatke o prikladnosti unutarnjeg pakovanja za čuvanje, isporuku i primjenu lijeka. Potrebno je uzeti u obzir moguću interakciju između lijeka i unutarnjeg pakovanja.
- h) Mikrobiološka svojstva lijeka s obzirom na sterilne i nesterilne pripravke trebaju biti u skladu s propisanim u Europskoj farmakopeji.
- i) Za potrebe prilaganja odgovarajućih podataka na označivanju lijeka, potrebno je potvrditi kompatibilnosti gotovog lijeka s otapalom(-ima) ili dozirnim priborom.

3.2.2.3. Postupak proizvodnje gotovog lijeka

- a) Potrebno je priložiti opis proizvodnog postupka za davanje odobrenja prema članku 8. stavku 3. točki (d) na način koji će dati odgovarajući pregled vrsta korištenih postupka.

U tu svrhu, opis obuhvaća najmanje sljedeće:

- navod o svim djelovima postupka proizvodnje, uključujući procesnu kontrolu i odgovarajuće zahtjeve kakvoće, tako da se može procijeniti da li bi korišteni proizvodni postupak mogao dovesti do neželjenih promjena sastojaka farmaceutskog oblika,
- u slučaju kontinuirane proizvodnje, potrebno je dostaviti sve detalje koji se odnose na mjere za osiguravanje homogenosti gotovog lijeka,
- rezultate provedenih ispitivanja validacije proizvodnog postupka ako se koristi nestandardni proizvodni postupak ili je on kritičan za proizvod,
- za sterilne lijekove, podatke o korištenim postupcima sterilizaciji i/ili aseptičkom postupku,
- detaljnu proizvodnu recepturu.

Također je potrebno navesti naziv, adresu i ulogu u proizvodnji za sve proizvođače, uključujući ugovorne proizvođače, kao i popis svih lokacija/pogona za proizvodnju i provjeru kakvoće.

- b) Potrebno je uključiti podatke o ispitivanjima koja se provode u međufazama proizvodnog postupka, u svrhu osiguravanja postojanosti proizvodnog postupka.

Ova ispitivanja su neophodna za provjeru usklađenosti gotovog lijeka s recepturom, u slučaju da se koriste metode ispitivanja za gotovi lijek koje ne uključuju određivanje sadržaja svih djelatnih tvari (ili svih pomoćnih tvari koje imaju iste zahtjeve kao djelatne tvari).

Isto se primjenjuje za slučaj kada kakvoća gotovog lijeka ovisi o ispitivanjima koja se provode u procesnoj kontroli, posebno ako je lijek u osnovi definiran njegovim postupkom proizvodnje.

- c) Potrebno je priložiti opis, dokumentaciju i rezultate validacije za kritične dijelove proizvodnje ili kritična ispitivanja sadržaja korištena u proizvodnom postupku.

3.2.2.4. Kontrola pomoćnih tvari

- a) Potrebno je navesti sve tvari koje se koriste za proizvodnju pomoćne/ih tvari, uz navod gdje se koja tvar koristi u postupku proizvodnje. Navode se i podaci o kakvoći i provjeri kakvoće tih tvari. Dodatno je potrebno priložiti podatke koji dokazuju da navedeni materijali zadovoljavaju odgovarajuće standarde za svoju predviđenu primjenu.

Boje moraju, u svim slučajevima, udovoljavati propisanim uvjetima Direktive 78/25/EEZ i/ili 94/36/EZ. Uz to, boje moraju udovoljavati kriterijima čistoće utvrđenima u Direktivi 95/45/EZ s izmjenama.

- b) Za sve pomoćne tvari potrebno je priložiti zahtjeve kakvoće i obrazloženja. Treba opisati i na odgovarajući način validirati metode analize.
- c) Posebnu pažnju treba obratiti na pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog porijekla.

Što se tiče posebnih mjera sprječavanja prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnositelj zahtjeva mora i za pomoćne tvari dokazati da je

lijek proizvedenu skladu s Uputama o smanjivanju opasnosti prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Europske unije.

Usklađenost s navedenim Uputama može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, ovjernice o sukladnosti s odgovarajućom monografijom o prijenosu spongiformne encefalopatije Europske farmakopeje, ili dostavljanjem znanstvenih podataka koji podupiru tu usklađenost.

d) Nove pomoćne tvari:

Za pomoćne tvari koje se koriste prvi put u lijeku ili za novi put primjene lijeka, potrebno je priložiti detaljne podatke o proizvodnji, karakterizaciji i provjeri kakvoće, uz pozivanje na podatke o sigurnosti primjene kako nekliničke tako i kliničke, prema prethodno opisanom formatu za djelatnu tvar.

Potrebno je dostaviti dokumentaciju s detaljnim kemijskim, farmaceutskim i biološkim podacima. Ovi podaci navode se istim redoslijedom kao u poglavlju koje se odnosi na djelatnu(-e) tvar(i) Modula 3.

Podaci o novim pomoćnim tvarima mogu se dostaviti kao zasebni dokument, u istom obliku opisanom u prethodnim odlomcima. Ako podnositelj zahtjeva nije ujedno i proizvođač nove pomoćne tvari, spomenuti zasebni dokument mora biti dostupan podnositelju zahtjeva kako bi ga on mogao predati nadležnom tijelu.

Dodatne podatke o ispitivanju toksičnosti novih pomoćnih tvari treba priložiti u Modulu 4 dokumentacije.

Klinička ispitivanja trebaju biti dio Modula 5.

3.2.2.5. Kontrola gotovog lijeka

U svrhu provjere kakvoće gotovog lijeka, proizvodnom serijom lijeka smatra se cjelina koju čine sve jedinice farmaceutskog oblika proizvedene od iste početne količine tvari koja je bila podvrgnuta istim uvjetima proizvodnje i/ili sterilizacije, odnosno, u slučaju kontinuirane proizvodnje, ukupna količina lijeka proizvedena u određenom vremenskom periodu.

Osim u slučaju opravdanog obrazloženja, najveće dozvoljeno odstupanje sadržaja djelatne tvari u gotovom lijeku smije biti $\pm 5\%$ u trenutku proizvodnje.

Potrebno je priložiti detaljne podatke o zahtjevima kakvoće (za puštanje u promet i u roku valjanosti), obrazloženje izbora zahtjeva kakvoće, opis analitičkih postupaka i podatke o validaciji.

3.2.2.6. Referentne norme i materijali

Potrebno je identificirati i detaljno opisati poredbene pripravke i standarde koji se koriste za provjeru kakvoće gotovog lijeka, ako nisu prethodno opisani u dijelu dokumentacije o djelatnoj tvari.

3.2.2.7. Spremnik i zatvaranje gotovog lijeka

Potrebno je dostaviti opis unutarnjeg pakovanja i načina zatvaranja, uključujući popis svih materijala koji dolaze u doticaj s lijekom te njihove zahtjeve kakvoće. Zahtjevi kakvoće moraju uključivati opis i identifikaciju. Prema potrebi prilažu se opis (s validacijom) nefarmakopejskih metoda.

Za nefunkcionalne materijale vanjskog pakovanja potrebno je priložiti samo kratak opis. Za funkcionalne materijale vanjskog pakovanja, potrebno je priložiti i dodatne podatke.

3.2.2.8. Stabilnost gotovog lijeka

- a) Potrebno je dostaviti sažetak provedenih vrsta ispitivanja stabilnosti, korištenih protokola te rezultata ispitivanja;
- b) Detaljne rezultati ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o korištenim analitičkim postupcima i validaciju ovih postupaka trebaju biti prikazani u odgovarajućem obliku. za cjepiva treba dostaviti podatke o kumulativnom ispitivanju stabilnosti, ako je primjenjivo;
- c) Potrebno je dostaviti podatke o protokolu i planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon davanja odobrenja.

4. MODUL 4: IZVJEŠĆA O NEKLINIČKIM ISPITIVANJIMA

4.1. **Oblik i prikaz**

Opći sadržaj Modula 4. obuhvaća sljedeće dijelove:

- Sadržaj
- Izvješća o ispitivanjima
 - *Farmakologija*
 - Farmakodinamika, primarna
 - Farmakodinamika, sekundarna

- Farmakologija sigurnosti primjene
- Farmakodinamičke interakcije
- *Farmakokinetika*
 - Analitičke metode i izvješća o validaciji
 - Apsorpcija
 - Raspodjela
 - Metabolizam
 - Izlučivanje
 - Farmakokinetičke interakcije (nekliničke)
 - Ostala farmakokinetička ispitivanja
- *Toksikologija*
 - Toksičnost pojedinačne doze
 - Toksičnost ponovljenih doza
 - Genotoksičnost
 - *In vitro*
 - *In vivo* (uključujući potporne toksikološko-kinetičke evaluacije)
- Kancerogenost
 - Dugotrajna ispitivanja
 - Kratkotrajna ili srednje duga ispitivanja
 - Ostala ispitivanja
- Ispitivanja toksičnog utjecaja na reprodukciju i razvoj
 - Plodnost i rani embrionalni razvoj
 - Embrio-fetalni razvoj
 - Prenatalni i postnatalni razvoj
 - ispitivanja u kojima se potomstvo (mladunčad) dozira i/ili dodatno prati
- Lokalna podnošljivost
- *Ostala ispitivanja toksičnosti*
 - Antigenost
 - Imunotoksičnost
 - Mehanistička ispitivanja
 - Ovisnost
 - Metaboliti
 - Onečišćenja
 - Ostalo
- Literaturni podaci

4.2.

Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće.

(1) Farmakološka i toksikološka ispitivanja moraju utvrditi:

- a) potencijalnu toksičnost lijeka i bilo koje opasne ili neželjene toksične učinke koji mogu nastati u predloženim uvjetima primjene u ljudi; navedeno treba procijeniti u odnosu na predmetna patološka stanja;
- b) farmakološka svojstva lijeka, kvalitativni i kvantitativni aspekt predložene primjene u ljudi. Svi rezultati ispitivanja moraju biti vjerodostojni i primjenjivi. Ako je prikladno, treba upotrijebiti matematičke i statističke postupke u planu eksperimentalnih metoda i u vrednovanju rezultata.

Dodatno, kliničaru je potrebno dati informaciju o terapijskom i toksikološkom potencijalu lijeka.

2. Za biološke lijekove, kao što su imunološki lijekovi i lijekovi dobiveni iz ljudske krvi i plazme, zahtjevi ovog Modula mogu biti prilagođeni pojedinačnom lijeku; stoga program potrebnih ispitivanja mora obrazložiti podnositelj.

Pri uspostavi programa ispitivanja valja uzeti u obzir sljedeće:

sva ispitivanja koja zahtijevaju opetovanu primjenu lijeka budu tako provedena, da se vodi računa o mogućoj indukciji i interferenciji antitijela;

treba voditi računa o ispitivanju reproduktivne funkcije, embrio-fetalne i perinatalne toksičnosti, te mogućnosti mutagenog i kancerogenog djelovanja. Kada su ostale tvari koje nisu djelatne tvari razlog neželjenih pojava, validacija njihovog uklanjanja može zamijeniti druga ispitivanja.

3. Toksikologija i farmakokinetika pomoćne tvari koja se prvi put primjenjuje u farmaceutici mora biti ispitana.
4. Kada postoji mogućnost značajne razgradnje tijekom čuvanja lijeka, mora se razmotriti toksikologija razgradnih produkata.

4.2.1.

Farmakologija

Farmakološka ispitivanja moraju slijediti dva različita pristupa.

- Prvo, postupke koji se odnose na predloženu terapijsku uporabu treba primjereno istražiti i opisati. Ako je moguće, treba izvoditi priznata i validirana in vivo i in vitro određivanja sadržaja. Nove eksperimentalne tehnike moraju biti opisane do takvih pojedinosti koje omogućuju njihovo ponavljanje. Rezultate treba izraziti kvantitativno, koristeći npr., krivulja doza-učinak, krivulja vrijeme-učinak itd. Dobivene rezultate, kada je moguće, potrebno je usporediti s podacima koji se odnose na tvar ili tvari sa sličnim terapijskom djelovanjem.

- Drugo, treba ispitati moguće neželjene farmakodinamičke učinke tvari na fiziološke funkcije. Ispitivanja trebaju biti izvedena u predviđenom terapijskom rasponu i iznad njega. Eksperimentalne tehnike, osim ako su dio standardne procedure, moraju biti opisane do takvih detalja da se mogu ponoviti, a ispitivač mora utvrditi njihovu valjanost. Svaku sumnju na promijenjeni odgovor koji rezultira iz ponovljene primjene tvari treba istražiti.

Za farmakodinamičku interakciju lijekova, ispitivanja kombinacija djelatnih tvari mogu biti potaknuta farmakološkom pretpostavkom ili znacima terapijskog učinka. U prvom slučaju farmakodinamička ispitivanja trebaju pokazati interakcije koje u terapijskoj primjeni mogu biti korisne. U drugom slučaju gdje je znanstveno opravdanje za kombinaciju traženo kroz terapijsko eksperimentiranje, ispitivanje će odrediti da li se očekivani učinci kombinacija mogu dokazati na životinjama, a značaj bilo kojeg od sporednih učinaka potrebno je istražiti.

4.2.2.

Farmakokinetika

Farmakokinetičkim ispitivanjima prati se put djelatne tvari i njenih metabolita u organizmu, a podrazumijeva ispitivanja apsorpcije, raspodjele, metabolizma (biotransformacije) i izlučivanja navedene tvari.

Ispitivanja ovih različitih faza mogu biti provedena fizikalnim, kemijskim ili biološkim metodama, kao i promatranjem stvarne farmakodinamičke aktivnosti same tvari.

Podaci o raspodjeli i izlučivanju neophodni su u svim slučajevima kada su takvi podaci prijeko potrebni za utvrđivanje doze za ljude, te za kemoterapijske tvari (antibiotike itd.) i tvari čija uporaba ovisi o njihovim nefarmakodinamičkim učincima (npr. brojna dijagnostička sredstva itd.).

In vitro ispitivanja mogu se provoditi s prednošću uporabe humanog materijala u usporedbi s materijalom životinjskog podrijetla (tj. vezanje proteina, metabolizam, interakcija lijek-lijek).

Nužna su farmakokinetička ispitivanja svih farmakološki djelatnih tvari. U slučaju novih kombinacija poznatih tvari, koje su ispitane u skladu s odredbama ove Direktive, farmakokinetička ispitivanja možda nisu potrebna ako ispitivanja toksičnosti i terapijskih učinaka opravdavaju njihovo izostavljanje.

Farmakokinetički program mora biti izrađen na način koji će omogućiti usporedbu i ekstrapolaciju podataka dobivenih ispitivanjima životinja i ljudi.

4.2.3. Toksikologija

a) Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanje toksičnosti pojedinačne doze podrazumijeva kvalitativno i kvantitativno ispitivanje toksičnih reakcija, koje mogu biti rezultat primjene pojedinačne doze djelatne tvari ili više tvari koje se nalaze u lijeku, u omjerima i fizičko-kemijskom stanju u kojima su nazočni u lijeku.

Ispitivanje akutne toksičnosti mora se provesti u skladu s odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija.

b) Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti nakon ponovljene doze trebaju otkriti fiziološke i/ili anatomsko-patološke promjene izazvane opetovanom primjenom ispitivane djelatne tvari ili kombinacije djelatnih tvari te odrediti povezanost promjena s doziranjem.

Općenito je potrebno obaviti dva ispitivanja: jedno kratkotrajno koje traje dva do četiri tjedna, i drugo dugotrajano ispitivanje. Trajanje dugotrajnog ispitivanja ovisit će o uvjetima kliničke primjene. Njegova svrha je opisati moguće nuspojave na koje treba obratiti pozornost u kliničkim ispitivanjima. Trajanje je određeno u odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija.

c) Genotoksičnost

Svrha ispitivanja mutagenog i klastogenog potencijala jest otkrivanje promjena koje neka tvar može prouzročiti u genetskom materijalu

pojedinaca ili stanica. Mutagene tvari mogu predstavljati opasnost za zdravlje jer izlaganje mutagenu može izazvati germinativne mutacije, s mogućnošću nasljednih poremećaja, i s rizikom pojave somatskih mutacija uključujući one koje dovode do karcinoma. Ova ispitivanja obvezatna su za svaku novu tvar.

d) Karcinogenost

Ispitivanja za otkrivanje karcinogenih učinaka obično su obvezatna:

1. Ta ispitivanja obavljaju se za svaki lijek čija medicinska uporaba očekivano traje kroz dulje razdoblje pacijentova života, bilo neprekidno, ili s povremenim prekidima.
2. Ova ispitivanja preporučuju se za neke lijekove ako postoje razlozi za zabrinutost u vezi njihove moguće karcinogenosti, npr. zbog proizvoda iz iste kategorije ili slične strukture, ili na temelju dokaza iz istraživanja toksičnosti ponovljenih doza.
3. Ispitivanja spojeva kojima je dokazana genotoksičnost nisu potrebna, jer postojeća karcinogenost za više vrsta sugerira opasnost i za ljude. Ako se takav lijek namjerava dugoročno primjenjivati u ljudi, dugotrajna ispitivanja mogu biti potrebna za otkrivanje ranog tumorskog učinka.

e) Reproductivna i razvojna toksičnost

Istraživanje mogućeg narušavanja muških i ženskih reproduktivnih funkcija kao i štetnih učinaka na potomstvo provodi se putem odgovarajućih ispitivanja.

Ova ispitivanja obuhvaćaju ispitivanje učinaka na mušku ili žensku reproduktivnu funkciju, ispitivanje toksičnih i teratogenih učinaka u svim stadijima razvoja, od začeca do spolne zrelosti kao i prikrivene učinke, ako je lijek koji se ispituje primijenjen na žensku osobu tijekom trudnoće.

Izostavljanje ovih ispitivanja mora biti odgovarajuće opravdano.

Ovisno o indikaciji lijeka, ponekad mogu biti opravdana i dodatna ispitivanja koja se odnose na razvoj ploda tijekom primjene lijeka.

Ispitivanja embrio/fetalne toksičnosti obično se provode na dvije vrste sisavaca, od kojih jedna ne može biti iz roda glodavaca. Perinatalna i postnatalna ispitivanja provode se na najmanje jednoj vrsti. Ako je metabolizam lijeka u određene vrste poznat i sličan onom u ljudi, poželjno je uključiti tu vrstu. Također je poželjno da je jedna od vrsta ista kao ona u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze.

Prilikom određivanja plana ispitivanja valja uzeti u obzir razinu znanstvenih spoznaja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

f) Lokalna podnošljivost

Svrha ispitivanja lokalne podnošljivosti je utvrditi da li su lijekovi (i djelatna tvar i pomoćne tvari) podnošljivi na dijelovima tijela, koji mogu doći u kontakt s lijekom kao rezultat njegove primjene u kliničkoj uporabi. Program ispitivanja treba biti takav da se bilo koji mehanički učinak primjene ili samo fizičko-kemijsko djelovanje lijeka može razlikovati od toksikoloških ili farmakodinamičkih učinaka.

Ispitivanje lokalne podnošljivosti potrebno je provoditi s lijekom koji je namijenjen za ljudsku uporabu, primjenjujući iste sastojke i/ili pomoćne tvari u kontrolnoj/kontrolnim skupini/skupinama. Ako je potrebno trebaju se uključiti kontrolne skupine s pozitivnom kontrolom.

Plan ispitivanja lokalne podnošljivosti (izbor vrsta, trajanje, učestalost i način primjene, doze) ovisit će o predmetu istraživanja i predloženim uvjetima primjene u kliničkoj uporabi. Ispitivanje reverzibilnosti lokalnih oštećenja treba provesti u slučaju potrebe.

Ispitivanja na životinjama mogu biti zamijenjena validiranim ispitivanjima u in vitro uvjetima čiji su rezultati usporedive kvalitete i primjenjivosti u svrhu procjene sigurnosti.

Za kemijske tvari koje se primjenjuju na kožu (npr. dermalno, rektalno, vaginalno), treba se procijeniti senzibilizirajući potencijal najmanje jednim od raspoloživih testova (određivanje na zamorcima ili na lokalnim limfnim čvorovima).

5. MODUL 5: IZVJEŠĆA O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA

5.1. Oblik i prikaz

Opći sadržaj Modula 5. obuhvaća sljedeće dijelove:

- Sadržaj izvješća o kliničkim ispitivanjima
- Tablični popis svih kliničkih studija
- Izvješća o kliničkim ispitivanjima
 - *Izvješća o bio-farmaceutskim ispitivanjima*
 - Izvješća o ispitivanju biorasploživosti
 - Izvješća o usporednom ispitivanju biorasploživosti i bioekvivalencije
 - Izvješće o ispitivanju in vitro – in vivo korelacije
 - Izvješća o bioanalitičkim i analitičkim metodama
 - *Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu*
 - Izvješća o ispitivanju vezanja za proteine plazme
 - Izvješća o ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija
 - Izvješća o ispitivanjima u kojima su korišteni drugi humani biomaterijali
 - *Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima*
 - Izvješća o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na zdravim ispitanicima
 - Izvješća o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na bolesnicima
 - Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju intrinzičkog čimbenika
 - Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju ekstrinzičkog čimbenika
 - Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju populacije
 - *Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima*
 - Izvješća o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ispitivanjima na zdravim ispitanicima
 - Izvješća o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ispitivanjima na bolesnicima
 - *Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti primjene*
 - Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju
 - Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima
 - Izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja, uključujući bilo koje formalno integrirane analize, meta-analize i vezane analize
 - Ostala izvješća o ispitivanjima
 - *Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet*

5.2. **Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi**

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće.

- a) Klinički podaci koji se navode prema članku 8. stavku 3. točki i. i članku 10. stavku 1. moraju omogućiti donošenje zadovoljavajuće osnovanog i znanstveno valjanog mišljenja o tome udovoljava li lijek kriterije za davanja odobrenja za stavljanje u promet. Posljedično, osnovni zahtjev je da treba dostaviti rezultate svih kliničkih ispitivanja, što znači i povoljne i nepovoljne.
- b) Kliničkim ispitivanjima uvijek moraju prethoditi odgovarajuća farmakološka i toksikološka testiranja koja se provode na životinjama u skladu s uvjetima Modula 4 ovog Priloga. Ispitivač se mora upoznati sa zaključcima proizašlim iz farmakoloških i toksikoloških ispitivanja te mu stoga podnositelj zahtjeva mora osigurati barem upute za ispitivača koje sadrže sve bitne podatke poznate prije započinjanja kliničkih pokusa uključujući kemijske, farmaceutske i biološke podatke, toksikološke, farmakokinetske i farmakodinamske podatke kod životinja i rezultate ranijih kliničkih ispitivanja, s dostatnim podacima kojima se može opravdati priroda, opseg i duljina trajanja predloženog ispitivanja; cjelokupna farmakološka i toksikološka izvješća dostavljaju se na zahtjev. Sve dostupne karakteristike materijala humanog i životinjskog porijekla trebaju se istražiti prije početka ispitivanja kako bi se osiguralo da se ne dogodi prijenos infektivnih agensa.
- c) Nositelji odobrenja moraju se pobrinuti da vlasnici podataka iz ključnih dokumenata o kliničkim pokusima (uključujući test liste), osim medicinskih dosjea ispitanika, iste čuvaju:

— najmanje 15 godina nakon završetka ili prekida ispitivanja,

— ili najmanje dvije godine nakon davanja posljednjeg odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Europskoj zajednici i kada u Europskoj zajednici više nema očekivanih ili planiranih zahtjeva za davanje takvog odobrenja,

— ili najmanje dvije godine nakon formalnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda.

Medicinsku dokumentaciju ispitanika čuva se u skladu s važećim propisima i najduljim mogućim razdobljem koje dopušta bolnica, ustanova ili privatna praksa.

Dokumenti se mogu čuvati i dulje, ako pak tako zahtijevaju važeći propisi ili sporazum sa naručiteljem kliničkog ispitivanja. Naručitelj kliničkog ispitivanja obavješćuje bolnicu, ustanovu odnosno privatnu praksu o tome da dokumente više nije potrebno čuvati.

Naručitelj kliničkog ispitivanja ili drugi vlasnik podataka treba čuvati i svu ostalu dokumentaciju koja pripada ispitivanju toliko dugo koliko lijek ima odobrenje za stavljanje u promet. Dokumentacija sadržava: protokol, uključujući obrazloženje, ciljeve i statistički plan i metodologiju ispitivanja, s uvjetima pod kojima je ono provedeno i vođeno, te pojedinosti o korištenom ispitivanom lijeku, referentnom lijeku i/ili placebo; standardne operativne postupke; sva pisana mišljenja o planu i procedurama; uputu za ispitivača; test liste za svakog sudionika ispitivanja; završno izvješće; potvrdi/ama o nadzoru, ako postoje, Završno izvješće zadržava naručitelj kliničkog ispitivanja ili naknadni vlasnik pet godina nakon isteka valjanosti odobrenja za promet predmetnog lijeka.

Uz to, za ispitivanja koja se provode unutar Europske zajednice, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužan se pobrinuti za arhiviranje dokumentacije u skladu s odredbama Direktive 2001/20/EZ i primjenu detaljnih smjernica.

Svaka promjena vlasništva nad podacima bilježi se.

Pristup nadležnih tijela svim podacima i dokumentima moguć je na zahtjev.

d) Podaci o svakom kliničkom ispitivanju moraju biti dovoljno iscrpni da bi se na temelju njih moglo objektivno prosuditi o:

- planu kliničkog ispitivanja, uključujući glavne razloge, ciljeve i statistički plan i metodologiju kliničkog ispitivanja, s uvjetima pod kojima je isto provedeno i vođeno, pojedinosti o primijenjenom ispitivanom lijeku,
- potvrdi/ama o nadzoru, ako postoje,
- popisu ispitivača, gdje svaki od njih navodi svoje ime, adresu, položaj, kvalifikacije i klinička zaduženja, mjesto provođenja ispitivanja te informacije o svakom pojedinačnom bolesniku, uključujući test liste za svakog sudionika ispitivanja,

— završno izvješće s potpisom ispitivača, a za multicentrična ispitivanja, potpise svih ispitivača ili koordinatora (glavnog) ispitivača.

- e) Gore navedene pojedinosti kliničkih ispitivanja dostavljaju se nadležnim tijelima. Ipak, u dogovoru s nadležnim tijelima, podnositelj zahtjeva može izostaviti dio ovih podataka. Cjelovita se dokumentacija u tom slučaju dostavlja na zahtjev.

Ispitivač u svojim zaključcima na temelju eksperimentalnih dokaza iskazuje svoje mišljenje o sigurnosti primjene lijeka u uobičajenim uvjetima korištenja, njegovu podnošljivosti, djelotvornost i sve korisne informacije vezane uz indikacije i kontraindikacije, doziranje i prosječno trajanje liječenja kao i posebne mjere opreza koje treba primjenjivati tijekom liječenja te klinički simptomi predoziranja. Kod izvješćivanja o rezultatima multicentričnog ispitivanja, glavni ispitivač u zaključcima iskazuje svoje mišljenje o sigurnosti primjene i djelotvornosti ispitivanog lijeka u ime svih centara.

- f) Klinička zapažanja iz svakog ispitivanja trebaju biti sažeta tako da ukazuju na:

- 1) broj i spol liječenih ispitanika;
- 2) odabir i dobnu raspodjelu po skupinama bolesnika koji su ispitivani te usporednim test skupinama;
- 3) broj bolesnika preuranjeno isključenih iz ispitivanja te razlozi za takvo isključenje;
- 4) ako su provedena kontrolirana ispitivanja pod gore navedenim uvjetima, je li kontrolna skupina:
 - nije primala terapiju,
 - primala placebo,
 - primala drugi lijek poznatog učinka,
 - primala drugu terapiju;
- 5) učestalost uočenih nuspojava;

- 6) detalje koji se odnose na bolesnike koji mogu imati povećani rizik, npr. starije osobe, djeca, trudnice ili žene s menstruacijom, ili one čije fiziološko ili patološko stanje zahtijeva posebno postupanje;
- 7) parametre ili kriterije ocjene djelotvornosti i rezultate pod uvjetima tih parametara;
- 8) statističku ocjenu rezultata kada to proizlazi iz dizajna ispitivanja i uključenih promjenjivih čimbenika.

g) Uz to, ispitivač uvijek navodi svoja opažanja o:

- 1) bilo kojem znaku navikavanja, ovisnosti ili poteškoća pri prestanku liječenja kod bolesnika;
- 2) bilo kojoj interakciji koja je bila opažena s drugim lijekom istodobno primijenjenim;
- 3) kriterijima koji određuju isključivanje određenih bolesnika iz ispitivanja;
- 4) bilo kojem smrtnom ishodu koji nastupi tijekom ispitivanja ili unutar razdoblja praćenja.

h) Podaci koji se odnose na novu kombinaciju djelatnih tvari moraju biti istovjetni onima potrebnim za nove lijekove i moraju biti potkrijepljeni dokazima o sigurnosti primjene i djelotvornosti kombinacije.

i) Potpuno ili djelomično izostavljanje podataka mora biti obrazloženo. Ako se pojave neočekivani rezultati tijekom provođenja ispitivanja, moraju se započeti neklinička toksikološka i farmakološka ispitivanja i postojeća revidirati.

j) Ako je lijek namijenjen dugotrajnoj primjeni, trebaju biti priloženi detaljni podaci o bilo kakvoj promjeni farmakološkog djelovanja nakon ponovljenog davanja, kao i utemeljenje dugotrajnog doziranja.

5.2.1. *Izvešća o bio-farmaceutskim ispitivanjima*

Treba priložiti izvješća o ispitivanju bioraspoloživosti, izvješća o usporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije, izvješća o in vitro i in vivo korelacijskom ispitivanju te bioanalitičke i metode analize.

Dodatno, ocjenu bioraspoloživosti treba provesti kada je neophodno prikazati bioekvivalenciju lijeka prema članku 10. stavku 1. točki (a).

5.2.2. *Izvešća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu*

U smislu ovog Priloga, humani biomaterijal jesu proteini, stanice, tkiva i pripadajući materijali dobiveni iz humanih izvora koji se upotrebljavaju in vitro ili ex vivo za ocjenu farmakokinetičkih značajki djelatne tvari.

U tom smislu, prilažu se izvješća o ispitivanju vezanja za proteine plazme, ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija djelatne tvari te ispitivanjima u kojima su korišteni drugi humani biomaterijali.

5.2.3. *Izvešća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima*

a) Opisuju se sljedeća farmakokinetička svojstva:

- apsorpcija (brzina i opseg),
- raspodjela,
- metabolizam,
- izlučivanje.

Opisuju se klinički bitne značajke, uključujući utjecaj kinetičkih podataka na režim doziranja posebno kod bolesnika koji imaju povećani rizik, te razlike između ljudi i životinjskih vrsta korištenih u nekliničkim ispitivanjima.

Kao dodatak standardnim farmakokinetičkim ispitivanjima višestrukih uzoraka, populacijske farmakokinetičke analize temeljene na rijetkim uzorcima tijekom kliničkog ispitivanja mogu također upućivati na pitanja o doprinosima unutarnjih i vanjskih čimbenika na raspoloživost u odnosu doza-farmakokinetički odgovor. Izvješća o farmakokinetičkim i inicijalnim ispitivanjima podnošljivosti na zdravim ispitanicima i bolesnicima, izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima kojima se ocjenjuje učinak intrinzičkih i ekstrinzičkih čimbenika te izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na populaciji trebaju biti dani.

- b) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, treba navesti podatke o provedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se dokazale moguće promjene farmakološkog učinka.

Potrebno je ispitati farmakokinetičke interakcije djelatne tvari i drugih lijekova ili tvari.

5.2.4. *Izvešća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima*

- a) Treba biti prikazan farmakodinamički učinak u korelaciji s djelotvornošću uključujući:

— odnos doze i odgovora i njegov vremenski tijek,

— opravdanost doziranja i uvjete primjene,

— mehanizam učinka, ako je moguće.

Treba opisati i farmakodinamički učinak koji nije povezan s djelotvornošću.

Opis farmakodinamičkih učinaka kod ljudi nije sam po sebi dovoljan za opravdanje zaključaka koji se odnose na bilo koji posebni potencijalni terapijski učinak.

- b) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, treba navesti podatke o provedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se dokazale moguće promjene farmakološkog učinka.

Potrebno je ispitati farmakodinamičke interakcije djelatne tvari i drugih lijekova ili tvari.

5.2.5. *Izvešća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti*

5.2.5.1. Izvešća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju

Općenito, klinička ispitivanja treba provesti kao „kontrolirana klinička ispitivanja” ako je moguće, randomizirana i ako je prikladno, u usporedbi s placebom i u usporedbi s lijekom s utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću; bilo koji drugi dizajn treba biti opravdan. Tretiranje kontrolnih skupina će se razlikovati od slučaja do slučaja i, također, će ovisiti o

etičkim okolnostima i terapijskom području; prema tome, u nekim slučajevima, može biti primjerenije usporediti djelotvornost novog lijeka s lijekom s utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću, nego s učinkom placeba.

(1) Što je više moguće, posebno u ispitivanjima u kojima se učinak lijeka ne može objektivno izmjeriti, treba poduzeti korake kako bi se izbjegla pristranost, uključujući metode slučajnog odabira i maskiranja.

(2) Plan ispitivanja mora sadržavati temeljit opis statističkih metoda koje će se koristiti, broj i razloge za uključivanje bolesnika (uključujući proračune vrijednosti ispitivanja), stupanj važnosti, koji će se koristiti, te opis statističke jedinice. Mjere poduzete kako bi se izbjegla pristranost, posebno metode slučajnog odabira, trebaju biti dokumentirane. Uključivanje velikog broja ispitanika u ispitivanje ne smije se smatrati adekvatnom zamjenom za primjereno kontrolirano ispitivanje.

Podaci o sigurnosti primjene trebaju biti ocijenjeni vodeći računa o smjernicama Komisije, s osobitim osvrtom na događaje koji su doveli do promjene doze ili potrebe za istovremenom primjenom drugog lijeka, ozbiljnim štetnim događajima, događajima koji rezultiraju izuzećem ispitanika i smrtnim ishodom. Svaki bolesnik ili skupina bolesnika s povećanim rizikom trebaju biti identificirani i posebnu pažnju treba obratiti potencijalno osjetljivim bolesnicima koji mogu biti prisutni u malom broju, npr. djeca, trudnice, krhke starije osobe, populacija s poznatim abnormalnostima metabolizma ili izlučivanja itd. Implikacija evaluacije sigurnosti primjene za moguću primjenu lijeka treba biti opisana.

5.2.5.2. Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostala izvješća o kliničkim ispitivanjima

Treba priložiti ova izvješća.

5.2.6. *Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet*

Ako lijek već ima odobrenje za stavljanje u promet u trećim zemljama, trebaju biti priloženi podaci vezani za nuspojave predmetnog lijeka i lijekova koji sadrže istu djelatnu tvar(i), ako je moguće u odnosu na potrošnju lijeka.

5.2.7. *Test liste i popis podataka o pojedinim bolesnicima*

Pri podnošenju zahtjeva u skladu s odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija, test liste i pojedinačni popisi podataka o bolesnicima slažu se prema istom redoslijedu kao i izvješća iz kliničkih ispitivanja te se označuju prema ispitivanju.

DIO II.

POSEBNI ZAHTJEVI I DOKUMENTACIJA ZA DAVANJE ODOBRENJA

Neki lijekovi pokazuju posebna svojstva koja zahtijevaju prilagodbu svih uvjeta iz zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet navedenih u dijelu I. ovog Priloga. Kako bi se uzele u obzir ove posebne situacije, podnositelji zahtjeva trebaju slijediti odgovarajući i prilagođeni oblik dokumentacije za davanje odobrenja.

1. PROVJERENA MEDICINSKA UPORABA

Na lijekove čija(-e) djelatna(-e) tvar(i) ima(ju) „provjerenu medicinsku uporabu” prema članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki ii., poznatu djelotvornost i prihvatljivu razinu sigurnosti primjene, primjenjuju se sljedeća posebna pravila.

Podnositelj zahtjeva prilaže module 1, 2 i 3 kako opisuje dio I. ovog Priloga.

Za Module 4 i 5 iscrpni znanstveni literaturni podaci obuhvaćaju nekliničke i kliničke značajke.

Za dokazivanje provjerene medicinske uporabe primjenjuju se sljedeća posebna pravila:

a) Čimbenici koje treba uzeti u obzir kako bi se potvrdila provjerena medicinska uporaba sastojaka lijeka su:

— trajanje razdoblja u kojem se tvar već koristi,

— količina tvari koja se koristi,

— stupanj znanstvenog zanimanja za primjenu tvari (koji se odražava u objavljenim znanstvenim radovima), i

— usklađenost znanstvenih ocjena.

Stoga za uspostavu provjerene medicinske uporabe za različite tvari mogu biti potrebna različita vremenska razdoblja. U svakom slučaju, pak, razdoblje potrebno za uspostavu provjerene medicinske uporabe sastojaka lijeka ne smije biti kraće od jednog desetljeća od prve sustavne i dokumentirane uporabe te tvari kao lijeka u Zajednici.

- b) Dokumentacija koju dostavlja podnositelj zahtjeva treba obuhvaćati sve aspekte ocjene sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti, te referentnu literaturu ili upućivanje na istu, vodeći računa o ispitivanjima prije i nakon stavljanja lijeka u promet i objavljene znanstvene radove o iskustvima u epidemiološkim ispitivanjima, a posebno u komparativnim epidemiološkim ispitivanjima. Sva dokumentacija, i povoljna i nepovoljna za lijek, mora biti priložena. U smislu odredbi o „provjerenoj medicinskoj uporabi” posebno je nužno razjasniti da i „literaturne reference” na druge izvore dokaza (ispitivanja nakon stavljanja u promet, epidemiološka ispitivanja itd.), a ne samo podaci vezani uz ispitivanja i pokuse, mogu poslužiti kao valjani dokaz sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka ako se u zahtjevu na zadovoljavajući način objašnjava i obrazlaže korištenje tih izvora informacija.
- c) Osobitu pažnju treba posvetiti svim izostavljenim podacima te priložiti obrazloženje kojim se dokazuje prihvatljiva razina sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti iako neka ispitivanja nedostaju.
- d) Izvješća stručnjaka o nekliničkoj i/ili kliničkoj dokumentaciji moraju objasniti važnost svih priloženih podataka koji se odnose na lijek drugačiji od onog za koji se traži odobrenje. Mora se prosuditi može li se ispitivani lijek smatrati sličnim lijeku za koji je dano odobrenje za stavljanje u promet usprkos razlikama koje postoje.
- e) Iskustva nakon stavljanja u promet s drugim lijekovima koji sadrže iste sastojke posebno su važna i podnositelj zahtjeva treba staviti poseban naglasak na ove izvore.

2.

ISTOVRNSNI LIJEKOVI

- a) Zahtjevi koji se temelje na članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki i. (istovrsni lijekovi) sadrže podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 dijela I. ovog Priloga, pod uvjetom da je podnositelj zahtjeva dobio suglasnost nositelja izvornog odobrenja za stavljanje u promet, za pozivanje na sadržaj njegovih Modula 4 i 5.
- b) Zahtjevi koji se temelje na članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki iii. (istovrsni, tj. generički lijekovi) sadrže podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 dijela I. ovog Priloga zajedno s podacima koji dokazuju bioraspodjeljivost i

bioekvivalenciju s izvornim lijekom, pod uvjetom da ovaj potonji nije biološki lijek (vidjeti dio II., 4. Slični biološki lijekovi).

Neklinička/klinička izvješća/sažeci za ove lijekove posebno su usmjereni na sljedeće elemente:

- utemeljenost tvrdnje o istovrsnosti,
- sažetak o onečišćenjima u serijama djelatne(-ih) tvari, kao i onih u gotovom lijeku (a gdje je prikladno i razgradni produkti koji nastaju tijekom skladištenja) predloženih za uporabu u lijeku koji bi se stavlja u promet, zajedno s ocjenom tih onečišćenja,
- ocjenu ispitivanja bioekvivalencije ili obrazloženje o izostavljanju ispitivanja u skladu sa smjernicom o „ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije”,
- najnoviji pregled objavljenih radova bitnih za dotičnu tvar i za predmetni zahtjev. Uz članke u stručnim časopisima trebalo bi dodati komentar za ovu svrhu,
- svaku tvrdnju u sažetku opisa svojstava lijeka koja nije poznata ili izvedena iz svojstava lijeka i/ili njegove terapijske skupine treba razmotriti u nekliničkim/kliničkim izvješćima/sažecima i potkrijepiti objavljenim radovima i/ili dodatnim ispitivanjima,
- kada je primjenjivo, podnositelj zahtjeva treba dostaviti dodatne podatke koji dokazuju jednakovrijednost svojstava sigurnosti primjene i djelotvornosti različitih soli, estera ili derivata odobrene djelatne tvari uz tvrdnje o istovrsnosti.

3. DODATNI PODACI TRAŽENI U POSEBNIM SITUACIJAMA

Ako djelatna tvar istovrsnog lijeka sadrži isti djelatni dio molekule kao i izvorni odobreni lijek u obliku druge soli/estera kompleksa/derivata, potrebno je dokazati da nema promjene u farmakokinetici, farmakodinamici i/ili toksičnosti molekule koje bi mogle izmijeniti profil sigurnosti/djelotvornosti. Ako to nije slučaj, ovaj spoj smatra se novom djelatnom tvari.

Ako je lijek namijenjen za drugu terapijsku primjenu ili je u drugom farmaceutskom obliku ili je put primjene drugačiji ili je u drugim dozama ili se drukčije dozira, treba priložiti rezultate odgovarajućih toksikoloških i farmakoloških ispitivanja i/ili kliničkih ispitivanja.

4. SLIČAN BIOLOŠKI LIJEK

Odredbe članka 10. stavka 1. točke (a) podtočke iii. ne moraju biti dostatne u slučaju bioloških lijekova. Ako podaci koji se traže u slučaju istovrsnih (generičkih) lijekova nisu dostatni za dokazivanje sličnosti dvaju bioloških lijekova, dostavljaju se dodatni podaci, a posebno toksikološki i klinički profil.

Kada zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet biološkog lijeka definiranog u dijelu I. stavku 3.2. ovog Priloga, koji se referira na izvorni lijek kojem je dano odobrenje za stavljanje u promet u Zajednici, neovisni podnositelj podnese nakon isteka razdoblja zaštite podataka, primjenjuje se sljedeći pristup.

— Podaci koje se dostavljaju nisu ograničeni na module 1, 2 i 3 (farmaceutski, kemijski i biološki podaci), nadopunjeni podacima o bioekvivalenciji i bioraspoloživosti. Vrsta i količina dodatnih podataka (tj. toksikoloških i ostalih nekliničkih i odgovarajućih kliničkih podataka) određuje se od slučaja do slučaja u skladu s odgovarajućim znanstvenim smjernicama.

— Zbog različitosti bioloških lijekova, nadležna tijela određuju potrebna ispitivanjima predviđena u Modulima 4 i 5, vodeći računa o posebnim značajkama svakog pojedinog lijeka.

Opća načela koja se primjenjuju obrađena su u smjernici koju objavljuje Agencija, vodeći računa o značajkama predmetnog biološkog lijeka. U slučaju da izvorno odobreni lijek ima više od jedne indikacije, djelotvornost i sigurnost primjene lijeka za koji se tvrdi da mu je sličan mora se opravdati ili, ako je potrebno, posebno dokazati za svaku traženu indikaciju.

5. LIJEKOVI S NOVOM KOMBINACIJOM DJELATNIH TVARI

Zahtjevi na temelju članka 10. stavka 1. točke (b) odnose se na nove lijekove koji sadrže najmanje dvije djelatne tvari koje prethodno nisu odobrene u toj kombinaciji.

Uz zahtjev za novu kombinaciju djelatnih tvari podnosi se cjelokupna dokumentacija (moduli 1 do 5). Kada je primjenjivo, navode se i podaci o mjestima proizvodnje i ocjeni sigurnosti kontaminacije slučajnim agensima.

6. DOKUMENTACIJA ZA DAVANJE ODOBRENJA U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Ako, prema članku 22., podnositelj zahtjeva može dokazati da nije u mogućnosti dostaviti opsežne podatke o djelotvornosti i sigurnosti primjene u uobičajenim uvjetima uporabe, jer:

- indikacije kojima je namijenjen predmetni lijek su tako rijetke da se od podnositelja ne može razumno očekivati prikupljanje opsežnih dokaza, ili
- uz sadašnju razinu znanstvene spoznaje, nije moguće osigurati opsežne podatke, ili
- prikupljanje takvih podataka bilo bi suprotno općenito prihvaćenim načelima medicinske etike,

odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se izdati, uz određivanje nekih posebnih obveza.

Te obveze mogu obuhvaćati sljedeće:

- podnositelj zahtjeva dužan je dovršiti ispitivanja utvrđena planom u roku koji odredi nadležno tijelo, a čiji rezultati su temelj za ponovnu procjenu omjera koristi/rizika,
- predmetni lijek izdaje se samo na liječnički recept i u određenim slučajevima daje se samo uz strogi liječnički nadzor, po mogućnosti u bolnici, a u slučaju radiofarmaceutika daje ga ovlaštena osoba,
- uputa o lijeku i sve medicinske informacije upućuju liječnika na činjenicu da su raspoloživi podaci o predmetnom lijeku u određenom smislu za sada nedostatni.

7. MJEŠOVITI ZAHTJEVI ZA DAVANJE ODOBRENJA

Mješoviti zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet su oni zahtjevi gdje se dokumentacija Modula 4 i/ili 5 sastoji od kombinacije izvješća ograničenih nekliničkih i/ili kliničkih ispitivanja koje je proveo podnositelj zahtjeva i literaturnih podataka. Svi ostali Moduli u skladu su sa strukturom opisanom u dijelu I. ovog Priloga. Nadležno tijelo odlučuje o prihvaćanju predloženog oblika zahtjeva od slučaja do slučaja.

DIO III.

POSEBNE GRUPE LIJEKOVA

Ovaj Dio navodi posebne uvjete vezane uz svojstva određenih lijekova.

1. **BIOLOŠKI LIJEKOVI**
- 1.1. **Lijekovi iz krvne plazme**

Za lijekove iz ljudske krvi ili plazme i iznimno od odredbi Modula 3, dokumentacija navedena u „Podacima vezanim uz polazne materijale i sirovine” za polazne materijale iz ljudske krvi/plazme, može se nadomjestiti Glavnom dokumentacijom o plazmi ovjerenom u skladu s ovim dijelom.

a) Načela

U smislu ovog priloga:

- Glavna dokumentacija o plazmi označava zasebnu dokumentaciju, odvojenu od zahtjeva za davanje odobrenja, koja sadrži sve bitne, detaljne podatke o karakteristikama cjelovite ljudske plazme korištene kao polazni materijal i/ili sirovina za proizvodnju podfrakcija ili međufrakcija, sastavnih dijelova pomoćnih tvari i djelatne/ih tvari, koji su sastavni dio lijeka ili medicinskih proizvoda koji se navode u Direktivi 2000/70/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 16. studenoga 2000. o izmjeni Direktive Vijeća 93/42/EZ u pogledu medicinskih proizvoda koji sadrže postojeane derivate ljudske krvi ili ljudske plazme⁽¹³⁾.
- Svaki centar ili ustanova za frakcioniranje/obradu krvne plazme priprema i obnavlja detaljne bitne podatke iz Glavne dokumentacije o plazmi.
- Podnositelj zahtjeva za stavljanje lijeka u promet ili nositelj odobrenja predaje Glavnu dokumentaciju o plazmi Agenciji ili nadležnom tijelu. Ako podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja nije i vlasnik Glavne dokumentacije o plazmi, Glavna dokumentacija o plazmi treba biti dostupna podnositelju zahtjeva odnosno nositelju odobrenja, kako bi ju predao nadležnom tijelu. U svakom slučaju, podnositelj zahtjeva odnosno nositelj odobrenja preuzima odgovornost za lijek.
- Nadležno tijelo koje ocjenjuje dokumentaciju za davanje odobrenja ne odlučuje o zahtjevu prije nego Agencija izda ovjernicu.
- Dokumentacija za davanje odobrenja, koja sadrži derivate dobivene iz krvne plazme mora se referirati na Glavnu dokumentaciju o plazmi koja se odnosi na plazmu koja se koristi kao polazni materijal/sirovina.

b) Sadržaj

U skladu s odredbama članka 109., izmijenjenima Direktivom 2002/98/EZ, koja se odnosi na zahtjeve za darovatelje i ispitivanje darovanog materijala, Glavna dokumentacija o plazmi uključuje podatke o plazmi koja se koristi kao polazni materijal/sirovina, a posebno:

¹³ SL L 313, 13.12.2000., str. 22.

1. Porijeklo plazme

- i. i. podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja prikupljanje krvi i plazme, uključujući provjeru i odobravanje i epidemiološke podatke o infekcijama koje se prenose krvlju;
- ii. podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja ispitivanje darovane plazme i priprema pool-ova plazme, uključujući provjeru i odobravanje;
- iii. kriterije odabira/isključenja darovatelja krvi/plazme;
- (iv) postojanje sustava koji omogućuje sljedljivost svakog darovanog materijala od ustanove za prikupljanje krvi/plazme do gotovih lijekova i obrnuto.

(2) Kakvoća i sigurnost plazme

- i. i. usklađenost s monografijama Europske farmakopeje;
- ii. ispitivanje darovane krvi/plazme i zaliha na uzročnike zaraze, uključujući podatke o metodama ispitivanja i, u slučaju pool-ova plazme, podatke o validaciji korištenih metoda;
- iii. tehničke karakteristike vrećica za krv i plazmu, uključujući podatke o korištenim otopinama antikoagulansa;
- iv. uvjeti skladištenja i transporta plazme;
- v. v. postupci za inventarizaciju i/ili razdoblje držanja u karanteni;
- vi. karakterizacija pool-ova plazme.

(3) Postojanje sustava između proizvođača lijekova dobivenih iz plazme i/ili ustanova za frakcioniranje/obradu plazme s jedne strane, i centara ili ustanova za prikupljanje i ispitivanje krvi/plazme s druge strane koji određuje uvjete njihove suradnje i njihovih dogovorenih zahtjeva.

Osim toga, Glavna dokumentacija o plazmi sadrži popis lijekova za koje vrijedi taj dokument, bilo da su lijekovi dobili odobrenja za stavljanje u promet ili su u postupku dobivanja takvog odobrenja, uključujući lijekove

koji se spominju u članku 2. Direktive 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u vezi primjene dobre kliničke prakse u izvođenju kliničkih pokusa na lijekovima namijenjenim ljudskoj uporabi.

c) Ocjena i ovjeravanje

- Što se tiče lijekova koji još nisu odobreni, podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja predaje potpunu dokumentaciju nadležnom tijelu, uz koju prilaže Glavnu dokumentaciju o plazmi ako ista još ne postoji.
- Glavna dokumentacija o plazmi podliježe znanstvenoj i tehničkoj ocjeni, koju obavlja Agencija. Pozitivna ocjena rezultirat će potvrdom o sukladnosti sa zakonodavstvom Zajednice za Glavnu dokumentaciju o plazmi, uz koju se izdaje izvješće o ocjeni. Izdana ovjernica vrijedi na čitavom području Zajednice.
- Glavna dokumentacija o plazmi dopunjuje se i ponovno ovjerava jednom godišnje.
- Naknadno uvedene promjene Glavne dokumentacije o plazmi moraju slijediti postupak ocjene propisan Uredbom Komisije (EZ) br. 542/95⁽¹⁴⁾ o ispitivanju izmjena uvjeta za davanje odobrenja koje je predmet Uredbe Vijeća (EEZ) br. 2309/93 od 22. srpnja 1993. o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje i nadzor lijekova za ljudsku i veterinarsku uporabu i o osnivanju Europske agencije za ocjenu lijekova⁽¹⁵⁾. Uvjeti za ocjenu ovih izmjena utvrđeni su Uredbom (EZ) br. 1085/2003.
- Kao drugi korak u odnosu na odredbe iz prve, druge, treće i četvrte alineje, nadležno tijelo koje izdaje ili je izdalo odobrenje za stavljanje u promet uzima u obzir ovjernicu, obnovljenu ovjernicu ili izmjene Glavne dokumentacije o plazmi za predmetni lijek(ove).
- Iznimno od odredbi druge alineje ove točke (ocjena i ovjeravanje), ako Glavna dokumentacija o plazmi odgovara samo lijekovima iz krvi/plazme čije je odobrenje za stavljanje u promet ograničeno na pojedine države članice, znanstvenu i tehničku ocjenu spomenute Glavne dokumentacije o plazmi obavlja nadležno tijelo te države članice.

1.2. Cjepiva

¹⁴ SL L 55, 11.3.1995., str. 15.

¹⁵ SL L 214, 24.8.1993., str. 1.

Kada se cjepiva koja se primjenjuju kod ljudi, i iznimno od odredbi Modula 3 o djelatnim tvarima, temelje na sustavu Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva, primjenjuju se sljedeći uvjeti.

Dokumentacija za davanje odobrenja za sva cjepiva osim onog protiv ljudske gripe obvezno uključuje Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva za svako antigensko cjepivo koje je djelatna tvar toga cjepiva.

a) Načela

U smislu ovog priloga:

- Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva označava zasebni dio dokumentacije za davanje odobrenja za stavljanje u promet cjepiva, koji sadrži sve bitne podatke biološke, farmaceutske i kemijske prirode za svaku djelatnu tvar koja je dio ovog lijeka. Ovaj zasebni dio može biti zajednički jednom ili više monovalentnih i/ili kombiniranih cjepiva koje prilaže isti podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet.
- Cjepivo može sadržavati jedan ili više antigena. U cjepivu ima jednak broj djelatnih tvari i antigena.
- Kombinirano cjepivo sadrži najmanje dva različita antigena, koja su namijenjena sprječavanju jedne ili nekoliko zaraznih bolesti.
- Monovalentno cjepivo je cjepivo koje sadrži jedan antigen namijenjen sprječavanju samo jedne zarazne bolesti.

b) Sadržaj

Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva uključuje sljedeće podatke izvučene iz odgovarajućeg dijela (Djelatna tvar) Modula 3 o podacima o kakvoći, kao što je navedeno u dijelu I. ovog Priloga:

Djelatna tvar

1. Opći podaci, uključujući usklađenost s odgovarajućim monografijama Europske farmakopeje.
2. Podaci o proizvodnji djelatne tvari: ovaj naslov mora obuhvaćati proizvodni postupak, podatke o polaznim materijalima i sirovinama, posebnim mjerama za TSE, te ocjenu sigurnosti kontaminacije stranim tvarima, prostore i opremu.

3. Karakterizacija djelatne tvari.
4. Provjera kakvoće djelatne tvari.
5. Poredbeni standardi i tvari.
6. Primarno pakovanje djelatne tvari.
7. Stabilnoat djelatne tvari.

c) Ocjena i ovjeravanje

- Za nova cjepiva, koja sadrže novo antigensko cjepivo, podnositelj zahtjeva nadležnom tijelu predaje potpunu dokumentaciju za davanje odobrenja za stavljanje u promet uključujući sve Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva koje odgovaraju svakom pojedinom antigenskom cjepivu koje je dio novog cjepiva, gdje već ne postoji glavna dokumentacija za pojedino antigensko cjepivo. Agencija obavlja znanstvenu i tehničku ocjenu svake Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva. Pozitivna ocjena rezultira ovjernicom o usklađenosti s europskim zakonodavstvom za svaku Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva, uz koju se izdaje izvješće o ocjeni. Ovjernica vrijedi na čitavom području Zajednice.
- Odredbe prve alineje primjenjuju se i na svako cjepivo koje se sastoji od nove kombinacije antigenskih cjepiva, bez obzira na to je li jedno ili više ovih antigenskih cjepiva dio cjepiva koja su već odobrena u Zajednici ili ne.
- Izmjene sadržaja Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva za cjepivo odobreno u Zajednici podliježu znanstvenoj i tehničkoj ocjeni koju obavlja Agencija u skladu s postupkom koji utvrđuje Uredba Komisije (EZ) br. 1085/2003. U slučaju pozitivne ocjene, Agencija izdaje ovjernicu o usklađenosti sa zakonodavstvom Zajednice za Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva. Izdana ovjernica vrijedi na čitavom području Zajednice.
- Iznimno od odredbi prve, druge i treće alineje ove točke (ocjena i ovjeravanje), ako Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva odgovara samo cjepivu koje je predmet davanja odobrenja za stavljanje u promet koje nije/neće biti izdano u skladu s postupkom Zajednice i pod uvjetom da odobreno cjepivo uključuje antigenska cjepiva koja nisu bila ocijenjena prema postupku Zajednice, znanstvenu i tehničku ocjenu spomenute Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva i njenih naknadnih izmjena obavlja nacionalno nadležno tijelo koje je izdalo odobrenje za stavljanje u promet.
- Kao drugi korak u odnosu na odredbe prve, druge, treće i četvrte alineje, nadležno tijelo koje daje ili je dalo odobrenje za stavljanje u promet, dužno

je uzeti u obzir ovjernicu, ponovljenu ovjernicu ili izmjenu Glavne dokumentacije o antigenucijepiva za dotični lijek/lijekove.

2. RADIOFARMACEUTICI I PREKURSORI

2.1. **Radiofarmaceutici**

U smislu ovog poglavlja, za zahtjeve za davanje odobrenja koji se temelje na članku 6. stavku 2. i članku 9. potrebno je prirediti cjelovitu dokumentaciju koja sadrži sljedeće posebne podatke:

Modul 3

a) U smislu radiofarmaceutskog kompleta, koji se radioobilježava nakon dostavljanja od proizvođača, djelatnom tvari se smatra onaj dio formulacije koji nosi ili veže radionuklid. Opis proizvodnog postupka radiofarmaceutskog kompleta uključuje pojedinosti o proizvodnji kompleta i o preporučenim završnim postupcima kojima nastaje radioaktivni lijek. Potrebni zahtjevi radionuklida opisuju se, tamo gdje je to bitno, u skladu s općom monografijom ili posebnim monografijama Europske farmakopeje. Dodatno, opisuju se i svi sastojci bitni za radioobilježavanje. Također treba opisati i strukturu radioobilježene tvari.

Za radionuklide, treba obrazložiti uključene nuklearne reakcije.

U generatoru se i „majka” i „kći” radionuklida smatraju djelatnim tvarima.

- b) Potrebno je navesti pojedinosti o prirodi radionuklida, identitetu izotopa, mogućim onečišćenjima, nosaču, uporabi i specifičnoj aktivnosti.
- c) Polazni materijali uključuju ciljne tvari za zračenje.
- d) Treba uzeti u obzir kemijsku/radiokemijsku čistoću i njezin odnos prema bio-distribuciji.
- e) Treba opisati čistoću radionuklida, radiokemijsku čistoću i specifičnu aktivnost.
- f) Što se tiče generatora, traže se pojedinosti o ispitivanjima za „majku” i „kći” radionuklida. Što se tiče eluata generatora, traže se ispitivanja za „majku” radionuklida i za druge dijelove sustava generatora.

- g) Zahtjev da se sadržaj djelatne tvari izrazi kao masa svih djelatnih tvari može se primijeniti samo na radiofarmaceutске komplete. Što se tiče radionuklida, radioaktivnost se izražava u Bekerelima u određeni dan i, ako je potrebno, vrijeme, s navođenjem vremenske zone. Treba navesti vrstu zračenja.
- h) Što se tiče kompleta, zahtjevi kakvoće gotovog lijeka uključuju ispitivanje svojstava lijeka nakon radioobilježavanja. To uključuje odgovarajuće ispitivanje radiokemijske i radionuklidne čistoće radioobilježene tvari. Treba identificirati i odrediti sadržaj svake tvari za radioobilježavanje.
- i) Treba priložiti podatke o stabilnosti za generatore radionuklida, radionuklidne komplete i radioobilježene lijekove. Treba dokumentirati stabilnost tijekom primjene radiofarmaceutskog lijeka u višedoznom spremniku.

Modul 4

Smatra se da toksičnost može biti povezana s dozom zračenja. U dijagnostici, ovo je posljedica korištenja radiofarmaceutika; u terapiji, to je željeno svojstvo. Procjena sigurnosti i djelotvornosti radiofarmaceutika stoga treba obuhvatiti zahtjeve za lijekove i s gledišta dozimetrije zračenja. Treba dokumentirati izloženost organa/tkiva zračenju. Procjena apsorbiranih doza zračenja izračunava se prema specifičnom međunarodno priznatom sustavu kod pojedinog puta primjene.

Modul 5

Treba navesti rezultate kliničkih ispitivanja, gdje je primjenjivo, ili pak u kliničkim sažecima opravdati njihovo izostavljanje.

2.2. **Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radioobilježavanja**

U posebnom slučaju radiofarmaceutskih prekursora namijenjenih isključivo za potrebe radioobilježavanja, osnovna je svrha priložiti podatke koje bi upućivale na moguće posljedice zbog nedovoljne učinkovitosti radioobilježavanja ili in vivo disocijacije radioobilježenog konjugata, tj. pitanja vezana uz djelovanje nastalo u pacijenta zbog slobodnog radionuklida. Nadalje, također je potrebno prikazati značajne podatke koji se odnose na profesionalne rizike, tj. izloženost bolničkog osoblja i okoliša zračenju.

Osobito, potrebno je navesti sljedeće podatke, gdje je to izvedivo:

Modul 3

Odredbe Modula 3 odnose se na registraciju radiofarmaceutskih prekursora, kao što je već spomenuto (alineje (a) do (i)), gdje je to izvedivo.

Modul 4

U svezi toksičnosti pojedinačne i ponovljene doze, navode se rezultati ispitivanja provedenih u skladu s odredbama vezanim uz dobru laboratorijsku praksu utvrđenu direktivama Vijeća 87/18/EEZ i 88/320/EEZ, osim ako je obrazloženo drukčije.

Ispitivanja mutanogenosti radionuklida u ovome konkretnom slučaju ne smatraju se korisnima.

Treba prikazati podatke koji se odnose na kemijsku toksičnost i dispoziciju odgovarajućeg „hladnog” nuklida.

Modul 5

Klinički podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima pomoću samih prekursora ne smatraju se značajnima u specifičnim slučajevima radiofarmaceutskog prekursora namijenjenog isključivo za svrhu radioobilježavanja.

Međutim, treba prikazati podatke koji dokazuju kliničku korisnost radiofarmaceutskog prekursora kada je vezan na odgovarajuće molekule nosače.

3. HOMEOPATSKI LIJEKOVI

Ovaj odjeljak utvrđuje posebne odredbe o primjeni modula 3 i 4 na homeopatske lijekove, u smislu članka 1. stavka 5.

Modul 3

Odredbe Modula 3. odnose se na dokumente podnijete u skladu s člankom 15. za pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova iz članka 14. stavka 1., kao i na dokumente za davanje odobrenja za ostale homeopatske lijekove iz članka 16. stavka 1., sa sljedećim izmjenama.

a) Nazivlje

Latinski naziv homeopatskog izvora naveden u dokumentaciji uz zahtjev za davanje odobrenja mora biti usklađen s latinskim nazivom iz Europske farmakopeje ili, ako takav ne postoji, sa službenom farmakopejom države

članice. Gdje je to bitno, daju se tradicionalni nazivi koji se koriste u svakoj državi članici.

b) Provjera polaznih materijala

Podaci i dokumenti o polaznim materijalima, tj. o svim korištenim materijalima uključujući sirovine i poluproizvode sve do konačnog razrjeđenja, koji se ugrađuje u gotov lijek, koji se prilažu uz zahtjev, dopunjuju se dodatnim podacima o homeopatskom izvoru.

Opće zahtjeve kakvoće potrebno je primijeniti na sve polazne materijale i sirovine kao i na međukorake proizvodnog postupka sve do konačnog razrjeđenja, koje se ugrađuje u gotov lijek. Ako je moguće, potrebno je provesti određivanje sadržaja ako su prisutne toksične sastavnice i ako se kakvoća ne može provjeriti na konačnom razrjeđenju, zbog visokog stupnja razrjeđenja. Svaki korak proizvodnog postupka, od polaznih materijala sve do konačnog razrjeđivanja koje se ugrađuje u gotov lijek, mora biti iscrpno opisan.

U slučaju da se obavlja razrjeđivanje, ovi koraci trebaju se provoditi u skladu s metodama homeopatske proizvodnje, propisanim u odgovarajućoj monografiji Europske farmakopeje ili, ako takva ne postoji, službenoj farmakopeji države članice.

c) Provjera kakvoće na gotovom lijeku

Opće zahtjeve kakvoće potrebno je primijeniti na homeopatski proizvod, dok svako izuzeće treba biti dobro opravdano od strane podnositelja.

Potrebno je provesti identifikaciju i određivanje sadržaja sastavnica od toksikološkog značaja. Ako se može opravdati da identifikacija i/ili određivanje sadržaja sastavnica od toksikološkog značaja nije moguće provestizbog njihovog razrjeđenja u gotovom lijeku, kakvoću treba potvrditi kroz cjelovitu validaciju postupaka proizvodnje i razrjeđivanja.

d) Ispitivanje stabilnosti

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog lijeka. Podaci o stabilnosti homeopatskih izvora općenito se odnose i na njihova razrjeđenja/triturate. Ako zbog stupnja razrjeđenja nije moguće provesti identifikaciju i određivanje sadržaja djelatnih tvari, mogu se uzeti u obzir podaci o stabilnosti farmaceutskog oblika.

Modul 4

Odredbe Modula 4 odnose se na pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova iz članka 14. stavka 1., sa sljedećim posebnostima.

Svako izostavljanje podataka mora biti obrazloženo, tj. valja navesti obrazloženje zašto se može prihvatiti dokaz prihvatljive razine sigurne primjene unatoč tome što neka ispitivanja nedostaju.

4. BILJNI LIJEKOVI

Zahtjevi za davanje odobrenja za biljne lijekove trebaju sadržavati potpunu dokumentaciju s uključenim sljedećim posebnostima.

Modul 3

Odredbe Modula 3, uključujući usklađenost s monografijom/monografijama Europske farmakopeje, primjenjuju se kod odobravanja biljnih lijekova. Također se uzimaju u obzir najnovije znanstvene spoznaje važeće u vrijeme podnošenja zahtjeva.

U obzir se uzimaju sljedeći aspekti specifični za biljne lijekove:

(1) Biljne tvari i biljni pripravci

U smislu ovog Priloga, pojmovi „biljne tvari i pripravci” smatraju se istoznačnim izrazima kao i „biljne droge ili pripravci biljnih droga”, u skladu s definicijom Europske farmakopeje.

Što se tiče nazivlja biljne tvari, navodi se binomni znanstveni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip (gdje je primjenjivo), dijelovi biljaka, definicija biljne tvari, ostali nazivi (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

Što se tiče nazivlja biljnog pripravka, navodi se binomni znanstveni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip (gdje je primjenjivo), dijelovi biljaka, definicija biljnog pripravka, omjer biljne tvari i biljnog pripravka, ekstrakcijsko otapalo(-a), ostali nazivi (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

Za prikaz dijela o građi biljnih droga i pripravaka treba priložiti, gdje je primjenjivo fizički oblik, opis sastavnica poznatog terapijskog djelovanja ili markera (molekulska formula, relativna molekulska masa, strukturna formula uključujući relativnu i apsolutnu stereokemiju,), kao i druge sastavnice.

Za prikaz dijela o proizvodnji biljne tvari treba priložiti, tamo gdje je prikladno, naziv, adresa i odgovornost svakog dobavljača, uključujući ugovorne dobavljače, te svaku predloženu lokaciju ili objekt uključen u proizvodnju/prikupljanje i ispitivanje biljne tvari.

Za prikaz dijela o proizvodnji biljnog pripravka, tamo gdje je prikladno, navodi se naziv, adresa i odgovornost svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, te svaku predloženu proizvodnu lokaciju ili objekt uključen u proizvodnju i ispitivanje biljnog pripravka.

Što se tiče opisa proizvodnog postupka i procesne kontrole za biljnu tvar, navode se podaci koji na odgovarajući način opisuju mjesto proizvodnje i skupljanja biljaka, uključujući zemljopisno porijeklo ljekovite biljke i uvjete uzgoja, žetve, sušenja i skladištenja.

Što se tiče opisa proizvodnog postupka i procesne kontrole za biljni pripravak, navode se podaci koji na odgovarajući način opisuju proizvodnju biljnog pripravka, uključujući opis proizvodnog postupka, otapala i reagense, faze pročišćavanja i standardizacije.

Što se tiče razvoja proizvodnog postupka, tamo gdje je to prikladno, prilaže se sažetak koji opisuje razvoj biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Obradit će se rezultati koji uspoređuju fito-kemijski sadržaj biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, gdje je to izvedivo, korišteni u potpunim literaturnim podacima, kao i biljne tvari i biljni pripravci, gdje je to izvedivo, sadržani kao djelatna tvar/tvari u biljnim lijekovima za koje je podniet zahtjev.

Što se tiče razjašnjenja strukture i drugih osobina biljne tvari, treba priložiti podatke o botaničkoj, makroskopskoj, mikroskopskoj i fitokemijskoj karakterizaciji te, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Što se tiče razjašnjenja strukture i drugih osobina biljnog pripravka, treba priložiti podatke o fitokemijskoj i fizikalno-kemijskoj karakterizaciji te, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Gdje je primjenjivo, navode se zahtjevi kakvoće za biljnu tvar/tvari i biljni pripravak/pripravke.

Gdje je primjenjivo, navode se analitički postupci korišteni u ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Što se tiče validacije analitičkih postupaka, gdje je primjenjivo navode se podaci o validaciji analitičkih postupaka, uključujući eksperimentalne podatke o analitičkim postupcima korištenima pri ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Što se tiče rezultata analize serija, gdje je primjenjivo navodi se opis serija i rezultati analize serija biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, uključujući i za farmakopejske tvari.

Gdje je primjenjivo, navodi se obrazloženje zahtjeva kakvoće biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Gdje je primjenjivo, navode se podaci o poredbenim tvarima ili materijalima korištenima u ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

U slučajevima gdje je biljna tvar ili biljni pripravak propisan monografijom, podnositelj zahtjeva može zatražiti ovjernicu o prikladnosti koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova.

(2) Biljni lijekovi

Što se tiče razvoja formulacije, prilaže se kratki sažetak koji opisuje razvoj biljnog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Gdje je primjenjivo, obrađuju se rezultati usporedbe fitokemijskog sastava proizvoda navedenih u pomoćnim literaturnim podacima i biljnog lijeka za koji je podnesen zahtjev.

5. LIJEKOVI LIJEKOVI)

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE TEŠKIH I RIJETKIH BOLESTI („ORPHAN”

- U slučaju lijeka za liječenje teških i rijetkih bolesti, a u smislu Uredbe (EZ) br. 141/2000, mogu se primijeniti opće odredbe dijela II-6 (iznimne okolnosti). Podnositelj zahtjeva dužan je tada u nekliničkim i kliničkim sažecima navesti razloge zbog kojih nije moguće dostaviti potpune podatke te dati obrazloženje odnosa koristi/rizika za predmetne lijekove za liječenje teških i rijetkih bolesti.
- Ako se podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za liječenje teških i rijetkih bolesti poziva na odredbe članka 10. stavka 1. točke (a) podtočke ii. i dijela II-1 ovog Priloga (provjerena medicinska uporaba), sustavna i dokumentirana uporaba predmetne tvari

može se odnositi – iznimno – na uporabu te tvari u skladu s odredbama članka 5. ove Direktive.

DIO IV.

LIJKOVI ZA NAPREDNU TERAPIJU

1. UVOD

Zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za naprednu terapiju kako je utvrđeno u točki (a) članka 2. stavka 1. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 trebaju slijediti zahtjeve za oblik dokumentacije (moduli 1., 2., 3., 4. i 5.) kako je navedeno u dijelu I. ovog Priloga.

Primjenjuju se tehnički zahtjevi za module 3., 4. i 5. za biološke lijekove kako je navedeno u dijelu I. ovog Priloga. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju navedeni u odjeljcima 3., 4. i 5. ovog dijela obrazlažu kako se zahtjevi iz dijela I. primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Pored toga, prema potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju utvrđeni su dodatni zahtjevi.

Zbog specifične prirode lijekova za naprednu terapiju može se primijeniti pristup temeljen na riziku kako bi se utvrdio opseg kvalitete nekliničkih ili kliničkih podataka koji se trebaju uvrstiti u zahtjev za dobivanje odobrenja za stavljanje u promet, u skladu sa znanstvenim smjernicama o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijekova iz točke 4., „Uvod i opća načela”.

Analiza rizika može se odnositi na cijeli razvoj. Čimbenici rizika koji se mogu razmatrati uključuju: podrijetlo stanica (autologo, alogeno, ksenogeno), sposobnost proliferacije i/ili diferencijacije te pokretanja imunološke reakcije, razinu manipulacije stanica, kombinaciju stanica s bioaktivnim molekulama ili strukturnim materijalima, prirodu lijekova za gensku terapiju, opseg replikacijske sposobnosti virusa ili mikroorganizama koji se koriste *in vivo*, razina integracije sljedova nukleinske kiseline ili gena u genomu, dugoročna učinkovitost, rizik stvaranja tumora i način primjene ili korištenja.

Pri analizi rizika mogu se također uzeti u obzir relevantni raspoloživi neklinički i klinički podaci ili iskustvo s drugim srodnim lijekovima za naprednu terapiju.

Svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga treba biti znanstveno opravdano u modulu 2. dokumentacije zahtjeva. Gore spomenutu analizu rizika, kada bude primijenjena, treba uključiti i opisati u modulu 2. U tom slučaju treba razmotriti metodologiju koje se treba pridržavati, narav identificiranih rizika te implikacije koje pristup temeljen na riziku ima na razvoj i program ocjene, te opisati svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga koje proizlazi iz analize rizika.

2. DEFINICIJE

Za potrebe ovog Priloga, pored definicija utvrđenih Uredbom (EZ) br. 1394/2007, primjenjuju se definicije iz odjeljaka 2.1. i 2.2.

2.1. **Lijek za gensku terapiju**

Lijek za gensku terapiju znači biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

- (a) sadrži djelatnu tvar koja sadrži ili se sastoji od rekombinantne nukleinske kiseline koja se koristi ili se daje ljudima radi reguliranja, popravljanja, zamjene, dodavanja ili uklanjanje genske slijeda;
- (b) njegov se terapijski, preventivan ili dijagnostički učinak izravno odnosi na slijed rekombinantne nukleinske kiseline koju sadrži ili na proizvod genske ekspresije tog slijeda.

Lijekovi za gensku terapiju ne uključuju cjepiva protiv zaraznih bolesti.

2.2. **Lijek za terapiju somatskim stanicama**

Lijek za terapiju somatskim stanicama znači biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

- (a) sadrži ili se sastoji od stanica ili tkiva koja su podvrgnuta znatnoj manipulaciji tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva važna za namijenjenu kliničku uporabu, ili stanica ili tkiva koja nisu namijenjena za istu osnovnu funkciju/funkcije primatelja i davatelja;
- (b) na njemu je naznačeno da sadrži svojstva za, ili se koristi za, ili se daje ljudima za liječenje, prevenciju ili dijagnosticiranje bolesti pomoću farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog djelovanja njegovih stanica ili tkiva.

Za potrebe točke (a), manipulacije navedene u Prilogu I. Uredbi (EZ) br. 1394/2007 ne smatraju se značajnim manipulacijama.

3. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSU NA MODUL 3.

3.1. **Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.**

Potrebno je opisati sustav sljedivosti koji nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava uspostaviti i održavati kako bi se pojedini lijek, njegovi polazni materijali i sirovine, uključujući sve tvari koje dolaze u dodir sa stanicama ili tkivom koje može sadržavati, mogao pratiti kroz podrijetlo, proizvodnju, pakiranje, skladištenje, prijevoz te isporuku bolnici, instituciji ili privatnoj praksi u kojoj se lijek koristi.

Sustav sljedivosti treba biti komplementaran s Direktivom 2004/23/EZ Europskog parlamenta i Vijeća¹⁶) u pogledu ljudskih stanica i tkiva koje nisu krvne stanice i u skladu sa zahtjevima utvrđenima u njoj i s Direktivom 2002/98/EZ u pogledu ljudskih krvnih stanica.

3.2. **Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju**

3.2.1. *Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali*

3.2.1.1. Lijek za gensku terapiju koji sadrži slijed (sljedove) rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam (mikroorganizme) ili virus(viruse)

Gotov lijek treba sadržavati slijed(sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-me), ili virus(e) formulirane u njegov primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu. Gotov lijek se može kombinirati s medicinskim proizvodom ili s aktivnim medicinskim proizvodom za ugradnju.

Djelatna tvar treba sadržavati slijed(sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-me) ili virus(e).

3.2.1.2. Lijek za gensku terapiju koji sadrži genetski modificirane stanice

Gotov lijek treba sadržavati genetski modificirane stanice formulirane u konačni primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu. Gotov lijek se može kombinirati s medicinskim proizvodom ili s aktivnim medicinskim proizvodom za ugradnju.

Djelatna tvar treba sadržavati stanice genetski modificirane jednim od proizvoda koji je opisan u gore navedenom odjeljku 3.2.1.1.

3.2.1.3. U slučaju lijeka koji se sastoji od virusa ili virusnih vektora, polazni materijali trebaju biti komponente iz kojih se dobiva virusni vektor tj. matični sjemenski

¹⁶ SL L 102, 7.4.2004., str. 48.

virusni vektor ili plazmidi koji se koriste za transfekciju pakiranih stanica, i matična banka stanica stanične linije za pakiranje.

3.2.1.4. U slučaju proizvoda koji se sastoje od plazmida, nevirusnih vektora i genetski modificiranog mikroorganizma(-ama) koji nisu virusi ili virusni vektori, polazni materijali trebaju biti komponente koje se koriste za dobivanje proizvodne stanice, tj. plazmida, bakterije domaćina i matične banke stanica rekombinantnih mikrobnih stanica.

3.2.1.5. U slučaju genetski modificiranih stanica, polazni materijali trebaju biti komponente koje se koriste za dobivanje genetski modificiranih stanica, tj. polazni materijali za proizvodnju vektora, vektor i ljudske ili životinjske stanice. Načela dobre proizvođačke prakse trebaju se primjenjivati počevši od sustava banke koji se koristi za proizvodnju vektora pa nadalje.

3.2.2. *Posebni zahtjevi*

Uz zahtjeve navedene u odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u dijelu I. ovog Priloga primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

- (a) potrebno je osigurati informacije o svim polaznim materijalima koji se koriste za proizvodnju djelatne tvari, uključujući proizvode potrebne za genetsku modifikaciju ljudskih ili životinjskih stanica i ako je potrebno, naknadnu kulturu stanica i čuvanje genetski modificiranih stanica, uzimajući u obzir moguć izostanak koraka za pročišćavanje;
- (b) za proizvode koji sadrže mikroorganizam ili virus, potrebno je osigurati podatke o genetskoj modifikaciji, analizi slijeda, atenuaciji virulencije, tropizmu za posebne tipove tkiva i stanica, ovisnosti staničnog ciklusa o mikroorganizmu ili virusu, patogenosti i značajkama roditeljskog soja;
- (c) onečišćenja vezana uz postupak i onečišćenja vezana uz proizvod treba opisati u odgovarajućim odjeljcima dokumentacije, a posebno onečišćenje koje uzrokuje replicirajući virus ako je vektor oblikovan tako da se ne može replicirati;
- (d) za plazmide se kvantifikacija različitih plazmidnih oblika treba provoditi tijekom cjelokupnog roka valjanosti lijeka;
- (e) za genetski modificirane stanice treba ispitati značajke stanica prije i nakon genetske modifikacije, kao i prije i nakon nekog naknadnog postupka smrzavanja/skladištenja.

Za genetski modificirane stanice, dodatno posebnim zahtjevima za lijekove za gensku terapiju, primjenjuju se uvjeti kakvoće za lijekove za terapiju somatskim stanicama i lijekove tkivnog inženjerstva (vidjeti odjeljak 3.3.).

3.3. **Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva**

3.3.1. *Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali*

Gotov lijek treba sadržavati djelatnu tvar formuliranu u konačni primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu i u svoju konačnu kombinaciju za kombinirane lijekove za naprednu terapiju.

Djelatna tvar se sastoji od uzgojenih stanica i/ili tkiva.

Dodatne tvari (npr. potporne strukture, mediji, naprave, biomaterijali, biomolekule i/ili druge komponente) kombinirane s manipuliranim stanicama čiji su sastavni dio, smatraju se polaznim materijalima, čak i ako nisu biološkog podrijetla.

Materijali korišteni tijekom proizvodnje djelatne tvari (npr. podloge, čimbenici rasta) koji ne čine dio djelatne tvari smatraju se sirovinama.

3.3.2. *Posebni zahtjevi*

Uz zahtjeve navedene u odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u dijelu I. ovog Priloga primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

3.3.2.1. Polazni materijali

(a) Potrebno je dostaviti sažetak informacija o doniranju, prikupljanju i ispitivanju ljudskog tkiva i stanica koje se koriste kao polazni materijali i sastaviti u skladu s Direktivom 2004/23/EZ. Korištenje nezdravih stanica ili tkiva (npr. kancerogenog tkiva) kao polaznog materijala treba opravdati.

(b) Ako se objedinjuje alogena populacija stanica, potrebno je opisati strategije objedinjavanja i mjere kako bi se osigurala sljedivost.

(c) Moguća varijabilnost uvedena putem ljudskih ili životinjskih tkiva i stanica obuhvaća se u okviru validacije proizvodnog procesa, karakterizacije djelatne tvari i gotovog proizvoda, razvoja ispitivanja, određivanja zahtjeva kakvoće i stabilnosti.

(d) Za ksenogene proizvode koji se temelje na stanicama potrebno je osigurati informacije o podrijetlu životinja (kao npr. zemljopisnom podrijetlu, brizi o

životinjama, dobi), posebne kriterije odobravanja, mjere za sprečavanje i praćenje infekcija kod izvornih životinja/životinja davatelja, ispitivanje životinja na zaraze, uključujući vertikalno prenosive mikroorganizme i viruse i dokaz o prikladnosti prostora i opreme za životinje.

- (e) Za proizvode koji se temelje na stanicama dobivenim od genetski modificiranih životinja treba opisati posebne značajke stanica povezane s genetskom modifikacijom. Potrebno je osigurati detaljan opis metode stvaranja i značajki transgeničkih životinja.
- (f) Za genetsku modifikaciju stanica primjenjuju se tehnički zahtjevi navedeni u odjeljku 3.2.
- (g) Potrebno je opisati i opravdati režim ispitivanja nekih dodatnih tvari (potpornih struktura, medija, naprava, biomaterijala, biomolekula ili drugih komponenata) koje se kombiniraju s uzgojenim stanicama čiji su sastavni dio.
- (h) Za potporne strukture, medije i naprave koje odgovaraju definiciji medicinskog proizvoda ili aktivnog medicinskog proizvoda za ugradnju potrebno je osigurati informacije propisane u odjeljku 3.4. o ocjeni kombiniranog lijeka za naprednu terapiju.

3.3.2.2. Proizvodni proces

- (a) Potrebno je validirati proizvodni proces kako bi se osigurala dosljednost serija i procesa, funkcionalna cjelovitost stanica tijekom proizvodnje i prijevoza, sve do trenutka primjene i korištenja, te ispravno stanje diferencijacije.
- (b) Ako se stanice uzgajaju izravno u ili na mediju, potpornoj strukturi ili napravi potrebno je osigurati informacije o validaciji procesa stanične kulture u vezi s rastom stanica, funkcijom i cjelovitošću kombinacije.

3.3.2.3. Karakterizacija i strategija za kontrolu

- (a) Potrebno je osigurati relevantne informacije o karakterizaciji stanične populacije ili stanične mješavine obzirom na identitet, čistoću (slučajni mikrobnih agensi i stanične kontaminante), vijabilnost, potentnost, kariologiju, tumorogenost i prikladnost za namjeravanu medicinsku uporabu. Genetska stabilnost stanice treba biti dokazana.
- (b) Potrebno je osigurati kvalitativne i, ako je moguće, kvantitativne informacije o onečišćenjima koja su povezana s proizvodom ili postupkom, kao i informacije o svim materijalima koji mogu unijeti razgradne produkte tijekom proizvodnje. Treba opravdati opseg određivanja onečišćenja.

- (c) Ako se određena ispitivanja ne mogu provesti na djelatnoj tvari ili gotovom proizvodu pri puštanju, nego samo na ključnim međuproizvodima i/ili kao ispitivanje tijekom procesa, to je potrebno opravdati.
- (d) Kada su biološki aktivne molekule (kao npr. čimbenici rasta, citokini) prisutne kao komponente proizvoda koji se temelji na stanicama, potrebno je odrediti njihov učinak i međudjelovanje s drugim komponentama djelatne tvari.
- (e) Kada je trodimenzionalna struktura dio predviđene funkcije, stanje diferencijacije, strukturalna i funkcionalna organizacija stanica i, prema potrebi, generirani izvanstanični matriks, trebaju biti uključeni u karakterizaciju tih proizvoda koji se temelje na stanicama. Prema potrebi, fizikalno-kemijsku karakterizaciju treba nadopuniti nekliničkim istraživanjima.

3.3.2.4. Pomoćne tvari

Za pomoćne tvari korištene u lijekovima koji se temelje na stanicama ili tkivu (npr. komponente transportnog medija), primjenjuju se zahtjevi vezani uz nove pomoćne tvari, kako je predviđeno u dijelu I. ovog Priloga, osim ako ne postoje podaci o interakciji između stanica ili tkiva i pomoćnih tvari.

3.3.2.5. Razvojna istraživanja

Opis razvojnog programa treba obuhvatiti izbor materijala i procese. Posebno treba razmotriti cjelovitost stanične populacije kakva je u konačnoj formulaciji.

3.3.2.6. Referentni materijali

Treba dokumentirati i odrediti značajke referentnog standarda koje su relevantne i specifične za djelatnu tvar i/ili gotov proizvod.

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

3.4.1. *Lijekovi za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode kako je predviđeno u članku 7. Uredbe (EZ) br. 1394/2007*

Potrebno je opisati fizičke značajke i učinkovitost proizvoda te metode oblikovanja proizvoda.

Potrebno je opisati međudjelovanje i usklađenost gena, stanica i/ili tkiva te strukturne komponente.

3.4.2. *Kombinirani lijekovi za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članku 2. stavku 1. točki (d) Uredbe (EZ) br. 1394/2007*

Za stanični ili tkivni dio kombiniranog lijeka za naprednu terapiju primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva utvrđeni u odjeljku 3.3., a u slučaju genetski modificiranih stanica primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju utvrđeni u odjeljku 3.2.

Medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju može biti sastavni dio djelatne tvari. Kada se medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju kombinira sa stanicama u trenutku proizvodnje ili primjene gotovog proizvoda, oni se smatraju sastavnim dijelom gotovog proizvoda.

Potrebno je osigurati informacije vezane uz medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju (koji je sastavni dio djelatne tvari ili gotovog proizvoda) koje su bitne za ocjenu kombiniranog lijeka za naprednu terapiju. Te informacije uključuju:

- (a) informacije o izboru i predviđenoj funkciji medicinskog proizvoda ili medicinskog proizvoda za ugradnju i dokaz o njihovoj usklađenosti s drugim komponentama proizvoda;
- (b) dokaz o sukladnosti dijela medicinskog proizvoda s nužnim zahtjevima navedenim u Prilogu I. Direktivi Vijeća 93/42/EEZ⁽¹⁷⁾, ili o sukladnosti dijela aktivnog medicinskog proizvoda za ugradnju s nužnim zahtjevima navedenim u Prilogu 1. Direktivi Vijeća 90/385/EEZ⁽¹⁸⁾;
- (c) prema potrebi, dokaz o usklađenosti medicinskog proizvoda ili medicinskog proizvoda za ugradnju sa zahtjevima u vezi s BSE/TSE navedenim u Direktivi komisije 2003/32/EZC⁽¹⁹⁾ ;
- (d) ako postoje, rezultate svake ocjene dijela medicinskog proizvoda ili dijela medicinskog proizvoda za ugradnju koju je izvršilo prijavljeno tijelo, u skladu s Direktivom 93/42/EEZ ili Direktivom 90/385/EEZ.

Na zahtjev nadležnog tijela koje ocjenjuje zahtjev prijavljeno tijelo koje je izvršilo ocjenu iz točke (d) ovog odjeljka treba staviti na raspolaganje sve informacije vezane uz rezultate ocjene u skladu s Direktivom 93/42/EEZ ili

¹⁷ SL L 169, 12.7.1993., str. 1.

¹⁸ SL L 189, 20.7.1990., str. 17.

¹⁹ SL L 105, 26.4.2003., str. 18.

Direktivom 90/385/EEZ. To može uključivati informacije i dokumente koji su sadržani u predmetnom zahtjevu za ocjenu sukladnosti kada je to potrebno za ocjenu kombiniranog lijeka za naprednu terapiju u cjelini.

4. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSU NA MODUL 4

4.1. **Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.**

Zahtjevi iz dijela I. modula 4 ovog Priloga o farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima lijekova ne moraju uvijek biti prikladna zbog jedinstvenih i različitih strukturnih i bioloških svojstava lijekova za naprednu terapiju. Tehnički zahtjevi iz niže navedenih odjeljaka 4.1., 4.2. i 4.3. obrazlažu kako se zahtjevi iz dijela I. ovog Priloga primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Prema potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju utvrđuju se dodatni zahtjevi.

U nekliničkom izvješću trebaju se razmotriti i obrazložiti razlozi za neklinički razvoj i kriteriji za odabir relevantnih vrsta i modela (*in vitro* i *in vivo*). Odabrani životinjski model/modeli mogu uključivati imuno-kompromitirane, knockout životinje, životinje s ljudskim obilježjima ili transgениčne životinje. Potrebno je razmotriti korištenje homolognih modela (npr. mišjih stanica koje se analiziraju na miševima) ili modela koji oponašaju bolest, posebno za studije imunogenosti i imunotoksičnosti.

Dodatno zahtjevima iz dijela I., potrebno je osigurati sigurnost, prikladnost i biološku kompatibilnost svih strukturnih komponenti (kao što su mediji, potporne strukture i naprave) i sve dodatne tvari (kao što su stanični proizvodi, biomolekule, biomaterijali i kemijske tvari), koje su prisutne u gotovom proizvodu. Uzimaju se u obzir njihova fizička, mehanička, kemijska i biološka svojstva.

4.2. **Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju**

Kako bi se odredio opseg i tip nekliničkih ispitivanja nužnih za određivanje prikladne razine sigurnosnih podataka potrebno je uzeti u obzir dizajn i tip lijeka za gensku terapiju.

4.2.1. *Farmakologija*

(a) Potrebno je osigurati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja o aktivnostima koje se odnose na predloženu terapijsku uporabu (tj. farmakodinamička ispitivanja ,o dokazu koncepta') koristeći modele i relevantne životinjske vrste koje su dizajnirane tako da prikazuju da li slijed nukleinske kiseline doseže svoj predviđeni cilj (ciljni organizam ili stanice) i da li ispunjava svoju predviđenu funkciju (razinu ekspresije i funkcionalnu aktivnost). Potrebno je odrediti trajanje funkcije slijeda nukleinske kiseline i predloženi režim doziranja u kliničkim ispitivanjima.

- (b) Selektivnost cilja: kada je namjena lijeka za gensku terapiju selektivna funkcionalnost ili funkcionalnost ograničena ciljem, potrebno je osigurati ispitivanja kojima se potvrđuje specifičnost i trajanje funkcionalnosti i aktivnosti u ciljnim stanicama i tkivima.

4.2.2. *Farmakokinetika*

- (a) Ispitivanja biološke raspodjele trebaju uključivati istraživanje postojanosti, klirensa i mobilizacije. Studije o biološkoj raspodjeli dodatno trebaju obrazložiti rizik transmisije linije zametnih stanica.
- (b) U okviru procjene rizika za okoliš potrebno je predvidjeti ispitivanja vezana uz rasipanje i rizik prijenosa na treće strane, osim ako nije drukčije opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

4.2.3. *Toksikologija*

- (a) Potrebno je ocijeniti toksičnost gotovog lijeka za gensku terapiju. Dodatno, ovisno o tipu proizvoda, uzima se u obzir individualno testiranje djelatne tvari i pomoćnih tvari, te se ocjenjuje *in vivo* učinak proizvoda povezanih s izraženim slijedom nukleinske kiseline koji nisu namijenjeni za fiziološku funkciju.
- (b) Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze mogu se kombinirati sa farmakološkim i farmakokinetičkim ispitivanjima, kako bi se npr. istražila postojanost.
- (c) Potrebno je predvidjeti ispitivanja toksičnosti kod ponavljane doze kada se planira višekratna primjena kod ljudi. Način i sustav primjene treba pažljivo odražavati planirano kliničko doziranje. U slučajevima u kojima jednokratno doziranje može dovesti do produljenja funkcionalnosti slijeda nukleinske kiseline kod ljudi, potrebno je razmotriti ponavljanje toksikoloških ispitivanja. Ovisno o postojanosti lijeka za gensku terapiju i očekivane potencijalne rizike, ova ispitivanja mogu trajati duže nego standardna toksikološka ispitivanja. Potrebno je obrazložiti trajanje.
- (d) Potrebno je proučavati geotoksičnost. Ipak, standardna ispitivanja geotoksičnosti treba provesti samo onda kada su ona nužna za ispitivanje specifičnog onečišćenja ili komponente sustava isporuke.
- (e) Potrebno je proučavati karcinogenost. Nisu potrebne standardne kancerogene studije životnog vijeka glodavaca. Ipak, ovisno o tipu proizvoda, potrebno je procijeniti mogućost stvaranje tumora kod relevantnih *in vivo/in vitro* modela.

(f) Reproductivna i razvojna toksičnost: Potrebno je provesti ispitivanja o učincima na plodnost i opću reproduktivnu funkciju. Potrebno je provesti ispitivanja toksičnosti u embrio-fetalnoj i perinatalnoj fazi kao i ispitivanja transmisije linije zametnih stanica, ako nije drukčije valjano opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

(g) *Dodatna ispitivanja toksičnosti*

— Ispitivanja o integraciji: potrebno je provesti ispitivanja o integraciji za svaki lijek za gensku terapiju, osim ako neprovođenje takvih ispitivanja nije znanstveno opravdano, npr. zato što sljedovi nukleinske kiseline ne ulaze u jezgru stanice. Za lijekove za gensku terapiju za koje se ne očekuje da imaju sposobnost integracije treba provesti ispitivanja o integraciji ako podaci o biološkoj raspodjeli upućuju na rizik transmisije linije zametnih stanica.

— Imunogenost i imunitoksičnost: Potrebno je proučavati moguće imunogene i imunitoksične učinke.

4.3. **Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva**

4.3.1. *Farmakologija*

(a) Primarna farmakološka ispitivanja trebaju biti primjerena za pružanje dokaza koncepta. Potrebno je proučavati interakciju proizvoda koji se temelje na stanicama s tkivom koje ih okružuje.

(b) Potrebno je odrediti količinu proizvoda za postizanje željenog učinka/učinkovite doze, i ovisno o tipu proizvoda, učestalost doziranja.

(c) Treba uzeti u obzir sekundarna farmakološka ispitivanja kao bi se ocijenio potencijal fizioloških učinaka koji nisu povezani sa željenim terapijskim učinkom lijekova za terapiju somatskim stanicama, proizvodima tkivnog inženjerstva ili dodatnih tvari, budući da uz izlučivanje relevantnih protein(a) može doći do izlučivanja biološki aktivnih molekula ili relevantni proteini mogu biti usmjereni u neželjena ciljna područja.

4.3.2. *Farmakokinetika*

(a) Nisu potrebna konvencionalna farmakokinetička ispitivanja za istraživanje apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja. Ipak, potrebno je istražiti parametre poput održivosti, dugovječnosti, raspodjele, rasta, diferencijacije i migracije, osim ako nije drukčije valjano opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

- (b) Za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva koji proizvode sistemski aktivne biomolekule potrebno je istražiti raspodjelu, trajanje i količinu ekspresije tih molekula.

4.3.3. Toksikologija

- (a) Potrebno je ocijeniti toksičnost gotovog lijeka. Uzima se u obzir individualno ispitivanje djelatnih tvari, pomoćnih tvari, dodatnih tvari i svih onečišćenja povezanih s procesom.
- (b) Promatranje može trajati duže nego u standardnim toksikološkim ispitivanjima i treba uzeti u obzir očekivani životni vijek lijeka, kao i njegov farmakodinamički i farmakokinetički profil. Potrebno je obrazložiti trajanje.
- (c) Konvencionalna ispitivanja karcinogenosti i genotoksičnosti nisu potrebna, osim vezano uz potencijal proizvoda za stvaranje tumora.
- (d) Potrebno je proučavati moguće imunogene i imunotoksične učinke.
- (e) U slučaju proizvoda koji se temelje na stanicama a sadrže životinjske stanice potrebno je obuhvatiti povezane specifične sigurnosne interese kao što je prenošenje ksenogenih patogena ljudima.

5. POSEBNI ZAHTEJEVI KOJI SE ODNOSU NA MODUL 5

5.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.

5.1.1. Posebni zahtjevi u ovom odjeljku dijela IV. su dodatni zahtjevi onima utvrđenima u modulu 5 u dijelu I. ovog Priloga.

5.1.2. Kada klinička primjena lijekova za naprednu terapiju zahtjeva posebnu primjenu druge terapije i uključuje kirurške postupke potrebno je u cjelini istražiti i opisati terapijski postupak. Treba osigurati informacije o standardizaciji i optimizaciji tih postupaka tijekom kliničkog razvoja.

Potrebno je osigurati informacije o medicinskim proizvodima koji se koriste tijekom kirurških postupaka za primjenu, ugradnju ili davanje lijeka za naprednu terapiju i koji mogu utjecati na učinak ili sigurnost lijeka za naprednu terapiju.

Potrebno je definirati posebna stručna znanja potrebna za primjenu, ugradnju, davanje ili popratne aktivnosti. Prema potrebi, za zdravstvene radnike treba osigurati plan izobrazbe o postupcima primjene, ugradnje ili davanja ovih proizvoda.

- 5.1.3. S obzirom da zbog prirode lijekova za naprednu terapiju njihov proizvodni proces može biti izmijenjen tijekom kliničkog razvoja, moguća su dodatna ispitivanja kako bi se dokazala usporedivost.
- 5.1.4. Tijekom kliničkog razvoja potrebno je uzeti u obzir rizike koji nastaju zbog mogućih infektivnih uzročnika ili korištenja materijala dobivenim od životinjskih izvora te poduzete mjere za smanjivanje takvih rizika.
- 5.1.5. Odabir doza i plan uporabe treba definirati u ispitivanjima utvrđivanje doza.
- 5.1.6. Učinkovitost predloženih indikacija je potrebno potkrijepiti relevantnim rezultatima iz kliničkih ispitivanja koristeći prikladne kliničke parametre za planiranu uporabu. U određenim kliničkim uvjetima može biti potreban dokaz o dugoročnoj učinkovitosti. Treba osigurati strategiju za ocjenjivanje dugoročne učinkovitosti.
- 5.1.7. Strategija za dugoročno praćenje sigurnosti i djelotvornosti uključuje se u plan upravljanja rizikom.
- 5.1.8. Za kombinirane lijekove za naprednu terapiju ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti treba napraviti za i provesti na kombiniranim proizvodima u cjelini.

5.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

5.2.1. Farmakokinetička ispitivanja na ljudima

Farmakokinetička ispitivanja na ljudima uključuju sljedeće značajke:

- (a) studije rasipanja koje obuhvaćaju izlučivanje lijekova za gensku terapiju;
- (b) studije o biološkoj raspodjeli;
- (c) farmakokinetička ispitivanja lijekova i udjela ekspresije gena (npr. izraženi proteini ili genomski potpisi).

5.2.2. Farmakodinamička ispitivanja na ljudima

Farmakodinamička ispitivanja na ljudima obuhvaćaju ekspresiju i funkciju slijeda nukleinske kiseline nakon primjene lijeka za gensku terapiju.

5.2.3. *Studije o sigurnosti*

Studije o sigurnosti se bave sljedećim značajkama:

- (a) pojavljivanje replicirajućeg vektora;
- (b) pojavljivanje novih sojeva;
- (c) preraspodjela postojećih genomskih sljedova;
- (d) neoplastična proliferacija zbog insercijske mutagenosti.

5.3. **Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama**

5.3.1. *Lijekovi za terapiju somatskim stanicama u kojima je način djelovanja temeljen na proizvodnji definirane aktivne biomolekule/biomolekula*

Za lijekove za terapiju somatskim stanicama u kojima se način djelovanja temelji na proizvodnji definirane aktivne(-ih) biomolekule(-a), potrebno je, ako je moguće, uzeti u obzir farmakokinetički profil (posebno raspodjelu, trajanje i količinu ekspresije) tih molekula.

5.3.2. *Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama*

Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama uzima se u obzir tijekom kliničkog razvoja.

5.3.3. *Studije o sigurnosti*

Studije o sigurnosti se bave sljedećim značajkama:

- (a) distribucija i usađivanje nakon davanja lijeka;
- (b) ektopično usađivanje;
- (c) onkogeno preoblikovanje i vjernost staničnog/tkivnog slijeda.

5.4. **Posebni zahtjevi za proizvode tkivnog inženjerstva**

5.4.1. *Farmakokinetička ispitivanja*

Kada konvencionalna farmakokinetička ispitivanja nisu relevantna za proizvode tkivnog inženjerstva, biološka raspodjela, postojanost i razgradnja proizvoda tkivnog inženjerstva uzima se u obzir tijekom kliničkog razvoja.

5.4.2. *Farmakodinamička ispitivanja*

Farmakodinamička ispitivanja treba izraditi i prilagoditi specifičnostima proizvoda tkivnog inženjerstva. Treba pružiti ‚dokaz koncepta‘ i kinetiku proizvoda da bi se postigla predviđena regeneracija, popravljanje ili zamjena. Uzimaju se u obzir prikladni farmakodinamički markeri povezani s predviđenom funkcijom/funkcijama i strukturom.

5.4.3. *Studije o sigurnosti*

Primjenjuje se odjeljak 5.3.3.

PRILOG III.

UVJETI ZA KVALIFIKACIJU KVALIFICIRANE OSOBE

1. Kvalificirana osoba mora imati sveučilišnu diplomu iz jedne od sljedećih znanstvenih disciplina ili iz više njih: farmacije, medicine, veterine, kemije, farmaceutske kemije i tehnologije, biologije.
2. Kvalificirana osoba mora imati praktično iskustvo od najmanje dvije godine, stečeno na radnom mjestu s punim radnim vremenom u jednom ili više poduzeća koja su ovlaštene proizvođači, te dostatno znanje o proizvodnji, ispitivanju, lancima opskrbe, dobroj proizvođačkoj praksi i sustavima kakvoće lijekova te o regulatornim postupcima i sadržaju dokumentacije za osiguravanje kakvoće lijekova.
3. Odgovorna osoba posjeduje diplomu, uvjerenje ili drugi dokaz o stručnoj spremi stečenoj na temelju završenog sveučilišnog studija ili drugog studija koji je u državi članici izjednačen sa sveučilišnim studijem u trajanju od najmanje četiri godine teorijske i praktične nastave iz jedne od sljedećih znanstvenih disciplina: farmacije, medicine, veterine, kemije, farmaceutske kemije i tehnologije, biologije.

Međutim, najmanje trajanje sveučilišnog studija može biti tri i pol godine ako je nakon studija slijedilo teorijsko i praktično obrazovanje u trajanju od najmanje jedne godine uključujući i pripravnički staž u trajanju od najmanje šest mjeseci koji je obavljen u ljekarni otvorenoj za stanovništvo, potkrijepljeno ispitom na sveučilišnoj razini.

Ako istodobno postoje dva sveučilišna studija ili dva druga studija koja su u državi članici izjednačena sa sveučilišnim studijem i ako jedan od njih traje više od četiri godine a drugi više od tri godine, za trogodišnji studij nakon kojeg se izdaje diploma, uvjerenje ili drugi dokaz o stručnoj spremi stečenoj po završenom sveučilišnom studiju ili studija izjednačenog s njim, smatra se se da ispunjava uvjet propisanog trajanja navedenog u drugom podstavku ako diplome, uvjerenja ili druge dokaze o propisanoj stručnoj spremi koji se izdaju nakon završetka oba studija ta država članica priznaje kao jednakovrijedne.

Studij treba obuhvaćati teoretsku i praktičnu nastavu iz najmanje sljedećih osnovnih predmeta:

- (a) eksperimentalna fizika,
 - (b) opće i anorganske kemije,
 - (c) organske kemije,
 - (d) analitičke kemije,
 - (e) farmaceutske kemije, uključujući analizu lijekova,
 - (f) opće i primijenjene biokemije (medicinske),
 - (g) fiziologije,
 - (h) mikrobiologije
 - (i) Farmakologija
 - (j) farmaceutske tehnologije,
 - (k) Toksikologija
- (l) farmakognozije (proučavanje sastava i djelovanja djelatnih tvari prirodnog biljnog i životinjskog podrijetla).

Nastava iz ovih predmeta treba biti organizirana tako da toj osobi omogući ispunjenje uvjeta navedenih u članku 153.

U slučaju da određene diplome, uvjerenja ili drugi dokazi o stručnoj spremi navedeni u prvom podstavku ne udovoljavaju kriterijima propisanim u ovom stavku, nadležno tijelo države članice osigurava da navedena osoba pruži dokaze o odgovarajućem znanju iz tih predmeta.

4. Kvalificirana osoba stekla je praktično iskustvo od najmanje dvije godine u jednom ili više poduzeća ili neprofitnih subjekata ovlaštenih za proizvodnju lijekova, u području kvalitativne analize lijekova, kvantitativne analize djelatnih tvari i ispitivanja nužnih za osiguravanje kakvoće lijekova.
5. Osoba koja u državi članici radi na poslovima osobe iz članka 152. u trenutku početka primjene Druge direktive Vijeća 75/319/EEZ²⁰, a da ne udovoljava odredbama ovog Priloga, može i dalje raditi na tim poslovima u Uniji.
6. Nositelj diplome, uvjerenja ili drugog dokaza o formalnim kvalifikacijama stečenima na temelju završenog sveučilišnog studija – ili drugog studija koji je u toj državi članici izjednačen sa sveučilišnim studijem – iz znanstvenog područja koje mu omogućuje obavljanje poslova osobe iz članka 48. u skladu sa zakonima te države može se – ako je započeo studij prije 21. svibnja 1975. – smatrati osposobljenim za obavljanje poslova osobe iz članka 152. u toj državi članici, pod uvjetom da je navedene poslove obavljao najmanje dvije godine prije 21. svibnja 1985. nakon priopćenja ove direktive u jednom ili više poduzeća ili neprofitnih subjekata ovlaštenih za proizvodnju: nadzor proizvodnje ili kvalitativna i kvantitativna djelatnih tvari, te potrebna ispitivanja i provjere pod izravnim nadzorom osobe iz članka 152. u svrhu osiguravanja kakvoće lijekova.

²⁰

Druga direktiva Vijeća 75/319/EEC od 20. svibnja 1975. o usklađivanju odredbi utvrđenih zakonom i drugim propisima za zaštićene lijekove (SL L 147, 9.6.1975., str. 13.). Direktiva više nije na snazi.

PRILOG IV.
PODACI ZA OZNAČIVANJE

Na vanjskom pakiranju lijekova odnosno ako nema vanjskog pakiranja, na unutarnjem pakiranju moraju biti sljedeći podaci:

- (a) naziv lijeka, uključujući i na Brailleovom pismu, jačina i farmaceutski oblik te, ako je primjenjivo, je li lijek namijenjen dojenčadi, djeci ili odraslima; kada lijek sadrži do tri djelatne tvari, navodi se međunarodno nezaštićeno ime (INN), ili ako ono ne postoji, uobičajeno ime;
 - (b) kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari, navedenih prema njihovim uobičajenim imenima, izražen po jediničnoj dozi ili ovisno o obliku primjene po danom volumenu ili težini;
 - (c) farmaceutski oblik i sadržaj po težini, volumenu ili broju doza lijeka;
 - (d) popis pomoćnih tvari koje imaju poznato da djelovanje ili učinak te koje su navedene u detaljnom vodiču objavljenim u skladu s člankom 68.;
 - (e) način primjene te, ako je potrebno, put primjene. Treba biti ostavljen prostor za naznaku o propisanoj dozi;
 - (f) posebno upozorenje da lijek treba čuvati izvan dohvata i pogleda djece;
 - (g) posebno upozorenje, ako je potrebno;
 - (h) jasno naznačen istek roka valjanosti (mjesec/godina);
 - (i) posebne mjere čuvanja, ako ih ima;
 - (j) posebne mjere za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka, kada je potrebno, kao i uputu o prikladnom sustavu prikupljanja koji se primjenjuje;
 - (k) naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i, gdje je primjenjivo, naziv predstavnika nositelja odobrenja kojeg je nositelj odobrenja ovlastio da ga predstavlja;
 - (l) broj odobrenju za stavljanje u promet za stavljanje lijeka na tržište;
 - (m) broj serije;
 - (n) za lijekove koji se izdaju bez recepta, upute za uporabu lijeka;
 - (o) za lijekove osim radiofarmaka, navedene u članku 67. stavku 1., sigurnosne oznake koje omogućavaju veleprodajama i osobama ovlaštenima ili opunomoćenima za opskrbu javnosti lijekovima:
 - (i) da se može provjeriti autentičnost lijeka, i
 - (ii) da se može identificirati svako pojedinačno pakovanje,
- kao i pomagalo koje omogućava provjeru je li vanjsko pakovanje krivotvoreno.

PRILOG V.

SADRŽAJ SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Sažetak opisa svojstava lijeka, mora navedenim redoslijedom, sadržavati sljedeće informacije:

- (1) naziv lijeka s jačinom i farmaceutskim oblikom;
- (2) kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka prema djelatnim tvarima i pomoćnim tvarima koje su bitne za pravilnu primjenu lijeka. Koristi se uobičajeno ime ili kemijski naziv;
- (3) farmaceutski oblik;
- (4) kliničke podatke:
 - (a) terapijske indikacije;
 - (b) doziranje i načine primjene za odrasle i ako je to potrebno, za djecu;
 - (c) kontraindikacije;
 - (d) posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi te, u slučaju imunoloških lijekova, posebna mjere opreza za pacijenta i osobe koje primjenjuju ove lijekove i njima rukuju te ih daju pacijentima;
 - (e) interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija;
 - (f) uporaba tijekom trudnoće i dojenja;
 - (g) utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima;
 - (h) neželjeni učinci;
 - (i) predoziranje (simptomi, postupci u hitnim stanjima, protuotrovi).
- (5) farmakološka svojstva:
 - (a) farmakodinamička svojstva;
 - (b) farmakokinetička svojstva;
 - (c) preklinički podaci o sigurnosti primjene.
- (6) farmaceutske podatke:
 - (a) popis pomoćnih tvari;
 - (b) važnije inkompatibiliteti;
 - (c) rok valjanosti, kada je to potrebno i nakon rekonstitucije lijeka ili nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja;
 - (d) posebne mjere pri čuvanju lijeka;
 - (e) vrsta i sadržaj spremnika;
 - (f) posebne mjere za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječe od lijeka, ako je primjenjivo. U slučaju antimikrobnih lijekova osim mjera opreza upozorenje da neprikladno odlaganje lijeka doprinosi antimikrobnoj rezistenciji.
- (7) nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
- (8) brojevi odobrenja za stavljanje u promet.
- (9) datum prvog odobrenja za stavljanje u promet ili obnove odobrenja za stavljanje u promet.

- (10) datum revizije teksta sažetka.
- (11) za radiofarmaceutike, potpune podatke o internoj radijacijskoj dozimetriji.
- (12) za radiofarmaceutike, dodatne detaljne upute za neposrednu pripremu i provjeru kakvoće takvog pripravka i gdje je to potrebno najdulje vrijeme čuvanja tijekom kojega pripravak, kao što je eluat ili oblik spreman za primjenu odgovara specifikacijama.

Za odobrenja za stavljanje u promet izdana na temelju članaka od 9. do 12. i kasnije izmjene nije potrebno uključiti dijelove sažetka opisa svojstava referentnog lijeka koji se odnose na indikacije ili oblike doziranja koji su još uvijek pod patentnom zaštitom u vrijeme stavljanja generičkog lijeka ili biosličnog lijeka na tržište.

PRILOG VI.
SADRŽAJ UPUTE O LIJEKU

Uputa o lijeku mora navedenim redoslijedom sadržavati sljedeće informacije:

- (1) za identifikaciju lijeka:
 - (a) i. naziv lijeka s jačinom i farmaceutskim oblikom te, ako je primjenjivo, je li lijek namijenjen dojenčadi, djeci ili odraslima. Uobičajeno ime se mora navesti ako lijek sadrži samo jednu djelatnu tvar i ako je naziv lijeka novo izumljeno ime;
 - (b) farmakoterapijska skupina ili način djelovanja lijeka naveden na pacijentu razumljivom jeziku;
- (2) terapijske indikacije;
- (3) informacije koje je potrebno znati prije uzimanja lijeka:
 - (a) i. kontraindikacije;
 - (b) odgovarajuće mjere opreza;
 - (c) interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija (npr. s alkoholom, duhanom, hranom) koji mogu utjecati na djelovanje lijeka;
 - (d) posebna upozorenja;
- (4) potrebne i uobičajene upute za ispravnu uporabu lijeka, posebno:
 - (a) i. doziranje;
 - (b) način i, ako je potrebno, put primjene;
 - (c) učestalost primjene navodeći, ako je potrebno, odgovarajuće vrijeme u kojem se lijek može ili mora primijeniti,
 - te, ako je potrebno, ovisno o prirodi lijeka;
 - (d) trajanje liječenja, ako liječenje treba biti ograničeno;
 - (e) v. postupke u slučaju predoziranja (kao što su simptomi i hitne mjere koje treba poduzeti);
 - (f) mjere koje treba poduzeti u slučaju izostavljanje jedne ili više doza lijeka;
 - (g) upozorenje, ako je potrebno, na rizik od pojave tegoba kod prestanka uzimanja lijeka;
 - (h) specifičnu preporuku radi savjetovanja s liječnikom ili ljekarnikom, ako je potrebno, radi pojašnjenja u vezi s primjenom lijeka;
- (5) opis nuspojava koje se mogu dogoditi pri uobičajenoj uporabi lijeka i, ako je potrebno, mjere koje je potrebno donijeti u tom slučaju;
- (6) upućivanje na sljedeće:
 - (a) datum isteka roka valjanosti naveden na oznaci uz upozorenje da se lijek ne smije upotrebljavati nakon tog datuma;
 - (b) posebnim uvjetima čuvanja lijeka, ako su potrebni;

- (c) upozorenjem o vidljivim znakovima kvarenja lijeka, ako je potrebno;
 - (d) potpunim kvalitativnim sastavom (djelatnih i pomoćnih tvari) te kvantitativnim sastavom djelatnih tvari navedenih uobičajenim imenima za svaku vrstu i veličinu pakiranja lijeka;
 - (e) farmaceutskim oblikom i sadržajem u težini, volumenu ili doznim jedinicama za svaku vrstu i veličinu pakiranja lijeka;
 - (f) informacije o tome gdje je uputa dostupna u oblicima pristupačnima osobama s invaliditetom;
 - (g) nazivom i adresom nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i, gdje je prikladno, nazivom ovlaštenog predstavnika u državama članicama;
 - (h) naziv i adresa proizvođača,
- (7) datum posljednje revizije upute o lijeku.
- (8) za antimikrobike, upozorenje da neispravna uporaba i odlaganje lijeka doprinosi antimikrobnoj rezistenciji.

u informacijama iz točke 3.:

- (a) uzima se u obzir posebno stanje određenih kategorija korisnika (djece, trudnica ili dojilja, starijih osoba, osoba s posebnim patološkim stanjima i osoba s invaliditetom);
- (b) navesti, ako je prikladno, posljedice na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada na strojevima;
- (c) navode se pomoćne tvari s kojima je važno biti upoznat radi sigurne i učinkovite uporabe lijeka i koje se navode u detaljnom vodiču iz članka 77.

PRILOG VII.

PODRUČJA ZA PRILAGOĐENE OKVIRE IZ ČLANKA 28.

Lijekovi koji sadržavaju fage, u slučajevima kada lijek ima promjenjiv sastav ovisno o posebnom kliničkom kontekstu.

PRILOG VIII.
KORELACIJSKA TABLICA

| Direktiva 2001/83 (EZ) | Uredba (EZ) br. 1901/2006 | Ova Direktiva |
|---|---------------------------|--|
| članak 2. stavak 1. | | članak 1. stavci 1. i 2. |
| članak 2. stavak 2. | | članak 1. stavak 4. |
| članak 2. stavak 3. | | članak 1. stavak 3. i članak 142. stavak 1. druga rečenica |
| članak 3. stavci 1., 2. i 3. | | članak 1. stavak 5. točke (a), (b) i (c) |
| članak 3. stavak 7. | | članak 2. stavci 1. i 2. |
| članak 4. stavak 4. | | članak 1. stavak 10. točka (a) |
| članak 110. | | članak 1. stavak 7. |
| članak 4. stavak 3. | | članak 1. stavak 9. |
| članak 4. stavak 5. | | članak 1. stavak 8. |
| članak 5. stavak 1. | | članak 3. stavak 1. |
| članak 5. stavak 2. | | članak 3. stavak 2. |
| članak 5. stavak 3. | | članak 3. stavak 3. |
| članak 5. stavak 4. | | članak 3. stavak 4. |
| članak 6. stavak 1. | | članak 5. |
| članak 6. stavak 2. | | članak 16. stavak 1. |
| članak 7. | | članak 16. stavak 2. |
| članak 6. stavak 1. | | članak 5. stavak 1. |
| članak 8. stavak 3. | | članak 6. stavak 2. i Prilog I. |
| članak 8. stavak 3. drugi i treći podstavak | | članak 6. stavci 3. i 4. |
| | članak 7. i članak 8. | članak 6. stavak 5. |

| | | |
|--|---|--|
| | članak 9. | članak 6. stavak 6. |
| članak 12. | | članak 7. |
| članak 10. stavak 1. prvi podstavak | | članak 9. stavak 1. |
| članak 10. stavak 2. točka (b) treća rečenica | | članak 9. stavak 3. drugi podstavak |
| članak 10. stavak 1. treći podstavak | | članak 9. stavak 3. |
| članak 10. stavak 2. točka (b) druga rečenica | | članak 9. stavak 4. |
| članak 10. stavak 3. | | članak 10. |
| članak 10. stavak 4. | | članak 11. |
| članak 10.a | | članak 13. |
| članak 10.c | | članak 14. |
| članak 17. stavak 1. prvi podstavak | | članak 30. |
| članak 17. stavak 1. drugi podstavak | | članak 33. stavci 1. i 2., članak 35. |
| članak 17. stavak 2. | | članak 33. stavak 3. |
| članak 18. | | članak 33. stavak 4. |
| članak 19. stavak 1. | | članak 29. stavak 1. točke (a), (b) i (c) |
| | članak 23. stavak 1. | članak 48. stavci 1. i 2. |
| | članak 23. stavak 2. prvi podstavak uvodna rečenica i točke (a) i (b) | članak 48. stavak 3. |
| | članak 23. stavak 2. drugi podstavak | članak 48. stavak 4. |
| | članak 23. stavak 3. drugi podstavak | članak 48. stavak 5. |
| | članak 24. | članak 48. stavak 6. |
| | članak 28. stavak 1. drugi podstavak | članak 49. stavak 1. |
| | članak 28. stavak 2. | članak 49. stavak 2. |
| | članak 28. stavak 3 prva rečenica | članak 49. stavak 3. |

| | | |
|--|----------------------------|--|
| | članak 29. treći podstavak | članak 49. stavak 4. |
| članak 20. prvi podstavak | | članak 8. |
| članak 21. | | članak 43. |
| članak 21.a prvi podstavak | | članak 44. stavak 1. točke od (a) do (f) |
| članak 21.a drugi podstavak | | članak 44. stavak 2. |
| članak 22. | | članak 45. stavci 1. i 2. |
| članak 26. stavak 1. | | članak 47. stavak 1. točke (a), (b) i (c) |
| članak 26. stavci 2. i 3. | | članak 47. stavci 2. i 3. |
| članak 6. stavak 1.a | | članak 56. stavak 1. |
| članak 23.a prvi podstavak | | članak 56. stavak 2. |
| članak 8. stavak 2. | | članak 56. stavak 6. |
| članak 23.a treći podstavak | | članak 56. stavak 9. |
| članak 25. | | članak 61. |
| članak 70. | | članak 50. |
| članak 71. stavak 1. | | članak 51. stavak 1. točke od (a) do (d) |
| članak 71. stavak 2. | | članak 51. stavak 3. |
| članak 71. stavak 3. | | članak 51. stavak 4. |
| članak 71. stavci 4. i 5. | | članak 51. stavci 5. i 6. |
| članak 72. | | članak 52. |
| članak 73. | | članak 53. |
| članak 74. | | članak 54. |
| članak 74.a | | članak 55. |
| članak 11. prvi podstavak uvodna rečenica | | članak 62. stavak 1. |
| članak 11. drugi podstavak | | članak 62. stavak 2. |

| | | |
|---|--|--|
| članak 11. četvrti podstavak | | članak 62. stavak 3. |
| članak 58. | | članak 63. stavak 1. |
| članak 63. stavak 2. prvi podstavak prva rečenica | | članak 63. stavak 2. |
| članak 58. | | članak 63. stavak 4. |
| članak 59. stavak 1. prvi podstavak uvodna rečenica | | članak 64. stavak 1. |
| članak 59. stavak 1. treći podstavak | | članak 64. stavak 2. |
| članak 59. stavak 3. | | članak 64. stavak 3. |
| članak 54. uvodna rečenica | | članak 65. stavak 1. |
| članak 54.a | | članak 67. |
| članak 66. | | članak 68. stavci 1., 2. i 3. |
| članak 67. | | članak 68. stavak 4. |
| članak 56. | | članak 70. |
| članak 56.a | | članak 71. |
| članak 57. | | članak 72. |
| članak 62. | | članak 73. |
| članak 63. stavak 1. prvi i drugi podstavak | | članak 74. stavci 1. i 2. |
| članak 63. stavak 2. prvi podstavak druga rečenica | | članak 74. stavak 3. |
| članak 63. stavak 3 druga rečenica | | članak 74. stavak 4. |
| članak 63. stavak 3 prva rečenica | | članak 75. uvodna rečenica i točke (a) i (b) |
| članak 61. | | članak 76. |
| članak 60. | | članak 78. |
| članak 64. | | članak 79. |
| članak 65. | | članak 77. |

| | | |
|---|----------------------|---|
| članak 10. stavak 5. | | članak 81. stavak 2. točka (d) |
| članak 10. stavak 6. | | članak 85. |
| članak 27. | | članak 37. |
| članak 28. stavak 1. | | članak 34. stavci 1. i 2., članak 36. stavci 1. i 2. |
| članak 28. stavak 2. | | članak 36. stavci 5. i 6. |
| članak 28. stavak 3. | | članak 34. stavak 5. |
| članak 28. stavci 4. i 5. | | članak 34. stavci 6. i 7., članak 36. stavci 6. i 8. |
| članak 29. stavci 1., 2. i 3. | | članak 38. stavci 1., 2. i 3. |
| članak 29. stavak 4 prva rečenica | | članak 38. stavak 4. |
| članak 29. stavak 6. | | članak 38. stavak 5. |
| članak 30. stavak 1. | | članak 39. |
| članak 30. stavak 2. | | članak 40. |
| članak 32. stavci 1., 2. i 3. | | članak 41. stavci 1., 2. i 3. |
| članak 32. stavak 4. prvi podstavak uvodna rečenica i točke od (a) do (d) | | članak 41. stavak 4. prvi podstavak uvodna rečenica i točke od (a) do (d) |
| članak 32. stavak 4. drugi i treći podstavak | | članak 41. stavak 4. drugi i treći podstavak |
| članak 32. stavak 5. | | članak 41. stavak 5. |
| članak 33. | | članak 42. |
| članak 81. treći podstavak | | članak 56. stavak 3. drugi podstavak |
| | članak 33. | članak 59. |
| | članak 35. | članak 60. |
| članak 34. | | članak 42. |
| | članak 36. stavak 1. | članak 86. stavak 1. |
| | članak 36. stavak 2. | članak 86. stavak 2. |

| | | |
|---|----------------------|---|
| | članak 36. stavak 3. | članak 86. stavak 3. |
| | članak 36. stavak 5. | članak 86. stavak 4. |
| članak 22.a prvi podstavak uvodna rečenica i točke (a) i (b) | | članak 87. stavak 1. prvi podstavak uvodna rečenica i točke (a) i (b) |
| članak 22.a drugi podstavak | | članak 87. stavak 1. drugi podstavak |
| članak 22.a stavci 2. i 3. | | članak 87. stavci 2. i 3. |
| članak 22.b | | članak 88. |
| članak 22.c | | članak 89. |
| članak 23. stavci 1., 2. i 3. | | članak 90. stavci 1., 2. i 3. |
| članak 23. stavak 4. prvi podstavak | | članak 90. stavak 4 prva rečenica |
| članak 23. stavak 4. drugi podstavak | | članak 90. stavak 5. |
| članak 23.b stavak 1. | | članak 92. stavak 2. |
| članak 23.b stavak 2. | | članak 92. stavak 3. prva i druga rečenica |
| članak 23.b stavak 2.a | | članak 92. stavak 4. uvodna rečenica i točke (a) i (b) |
| članak 35. | | članak 93. |
| | članak 45. stavak 1. | članak 94. stavak 1. |
| | članak 46. stavak 3. | članak 94. stavak 3. |
| | članak 46. stavak 4. | članak 94. stavak 4. |
| | članak 46. stavak 5. | članak 94. stavak 5. |
| članak 31. stavak 1. prvi podstavak | | članak 95. stavak 1. prvi podstavak prva rečenica |
| | | članak 95. stavak 1. prvi podstavak druga rečenica |
| članak 31. stavak 1. od drugog do petog podstavka | | članak 95. stavak 1. od drugog do petog podstavka |
| članak 31. stavci 2., 3. i 4. | | članak 95. stavci 2., 3. i 4. |

| | | |
|--|--|--|
| članak 101. | | članak 96. |
| članak 102. prvi podstavak točke od (a) do (e) | | članak 97. stavak 1. |
| članak 102. drugi podstavak | | članak 97. stavak 2. |
| članak 103. | | članak 98. |
| članak 104. stavci 1. i 2. | | članak 99. stavci 1., 2. i 3. |
| članak 104. stavak 3. prvi podstavak | | članak 99. stavak 4. |
| članak 104. stavak 3. drugi podstavak | | članak 99. stavak 5. |
| članak 104. stavak 4. | | članak 99. stavak 6. |
| članak 104.a | | članak 100. |
| članak 105. | | članak 101. |
| članak 106. | | članak 102. stavak 1. uvodna rečenica i točke od (a) do (c), (e) |
| članak 107.1 | | članak 103. |
| članak 106.a | | članak 104. |
| članak 107. | | članak 105. stavci od 1. do 5. |
| članak 107.a stavak 1. prvi podstavak prva rečenica | | članak 106. stavak 1. prvi podstavak prva rečenica |
| članak 107.a stavak 1. prvi podstavak druga rečenica | | članak 106. stavak 1. prvi podstavak treća rečenica |
| članak 107.a stavak 1. drugi podstavak | | članak 106. stavak 1. drugi podstavak |
| članak 107.a stavci od 2. do 6. | | članak 106. stavci od 2. do 6. |
| članak 107.b stavak 1. prvi podstavak | | članak 107. stavak 1. prvi podstavak |
| članak 107.b stavak 1. drugi i treći podstavak | | članak 107. stavak 2. |
| članak 107.b stavci 2. i 3. | | članak 107. stavci 3. i 4. |
| članak 107.c | | članak 108. |
| članak 107.d | | članak 109. |

| | | |
|---|--|-----------------------|
| članak 107.e | | članak 110. |
| članak 107.f | | članak 111. |
| članak 107.g | | članak 112. |
| članak 107.h | | članak 113. |
| članak 107.i | | članak 114. |
| članak 107.j | | članak 115. |
| članak 107.k | | članak 116. |
| članak 107.m | | članak 117. |
| članak 107.n | | članak 118. |
| članak 107.o | | članak 119. |
| članak 107.p | | članak 120. |
| članak 107.q | | članak 121. |
| članak 108. | | članak 122. |
| članak 108.a | | članak 123. |
| članak 108.b | | članak 124. |
| članak 13. | | članak 125. |
| članak 14. | | članak 126. |
| članak 15. | | članak 127. |
| članak 39. | | članak 128. |
| članak 68. | | članak 129. |
| članak 69. | | članak 130. |
| članak 100. | | članak 131. |
| članak 124. | | članak 132. |
| članak 16. stavci 1. i 2. | | članak 133. |
| članak 16. stavak 3., članci 53., 85. i 110. | | članak 133. stavak 3. |

| | | |
|--------------------------------------|--|--|
| članak 16.a | | članak 134. |
| članak 16.b | | članak 135. |
| članak 16.c | | članak 136. |
| članak 16.d | | članak 137. |
| članak 16.e | | članak 138. |
| članak 16.f | | članak 139. |
| članak 16.g | | članak 140. |
| članak 16.h stavak 1. | | članak 141. stavak 1. |
| članak 16.h stavak 2. | | članak 141. stavak 2. prvi i drugi podstavak |
| članak 16.h stavak 2. peti podstavak | | članak 141. stavak 2. treći podstavak |
| članak 16.h stavci 3. i 4. | | članak 141. stavci 3. i 4. |
| članak 40. stavak 1. | | članak 142. stavak 1. |
| članak 40. stavak 2. prvi podstavak | | članak 142. stavak 2. |
| članak 40. stavak 2. drugi podstavak | | članak 142. stavak 3. uvodna rečenica i točka (a) |
| članak 40. stavak 3. | | članak 142. stavak 4. |
| članak 40. stavak 4. | | članak 142. stavak 5. |
| članak 41. prvi podstavak | | članak 143. stavak 1. uvodna rečenica i točke (a), (b) i (c) |
| članak 41. drugi podstavak | | članak 143. stavak 2. |
| članak 42. | | članak 144. stavak 1. prvi podstavak, čl.144. stavci 2. i 3. |
| članak 43. | | članak 144. stavak 1. drugi podstavak |
| članak 44. | | članak 145. |
| članak 45. | | članak 146. |
| članak 46. | | članak 147. stavci 1. i 2. |

| | | |
|---|--|--|
| članak 47.a | | članak 149. |
| članak 52.b stavak 1. | | članak 150. stavak 1. |
| članak 118.b | | članak 150. stavak 2. |
| članak 52.b stavak 2. | | članak 150. stavak 3. |
| članak 48. stavci 1. i 2. | | članak 151. stavci 1. i 2. |
| članak 49. stavak 1. | | članak 152. stavak 1. |
| članak 51. | | članak 153. stavci 1., 2. i 3. |
| članak 52. | | članak 154. |
| članak 52.a | | članak 157. |
| članak 47. od prvog do četvrog podstavka | | članak 160. |
| članak 47. peti podstavak | | članak 161. |
| članak 127. | | članak 155. |
| članak 46.a | | članak 156. |
| članak 52.a | | članak 157. |
| članak 46.b stavci 1., 2. i 3. | | članak 158. stavci 1., 2. i 3. |
| članak 46.b stavak 4. | | članak 158. stavak 4. |
| članak 111.b | | članak 159. |
| članak 76. | | članak 162. |
| članak 77. | | članak 163. |
| članak 78. | | članak 165. stavak 1 druga rečenica |
| članak 79. | | članak 164. |
| članak 80. | | članak 166. stavci od 1. do 4. |
| članak 81. | | članak 167. |
| članak 82. | | članak 168. |
| članak 83. | | članak 169. |

| | | |
|--|--|--------------------------------|
| članak 85.a | | članak 170. |
| članak 85.b stavak 1. | | članak 171. stavak 1. |
| članak 85.b stavak 2. prvi i treći podstavak | | članak 171. stavak 2. |
| članak 85.b stavci 3. i 4. | | članak 171. stavci 3. i 4. |
| članak 85.c stavci 1. i 2. | | članak 172. stavci 1. i 2. |
| članak 85.c stavak 6. | | članak 172. stavak 3. |
| članak 85.c stavak 3. | | članak 173. stavci 1. i 2. |
| članak 85.c stavak 4. | | članak 174. stavak 1. |
| članak 85.c stavak 5. | | članak 174. stavak 2. |
| članak 85.d | | članak 174. stavak 3. |
| članak 86. | | članak 175. |
| članak 87. | | članak 176. stavci 1., 2. i 3. |
| članak 88. | | članak 177. |
| članak 89. | | članak 178. |
| članak 90. | | članak 179. |
| članak 91. | | članak 180. |
| članak 92. | | članak 181. |
| članak 93. | | članak 182. |
| članak 94. | | članak 183. |
| članak 95. | | članak 184. |
| članak 96. stavak 1. | | članak 185. stavak 1. |
| članak 96. stavak 2. | | članak 185. stavak 3. |
| članak 97. | | članak 186. |
| članak 98. | | članak 187. |
| članak 111. stavak 1. | | članak 188. stavci 1., 2. i 6. |

| | | |
|--|--|---|
| članak 111. stavak 1.a | | članak 188. stavak 3. točka (a) |
| članak 111. stavak 1.b prvi podstavak | | članak 188. stavak 3. točka (b) |
| članak 111. stavak 1.b prvi podstavak točke od (a) do (e) | | članak 188. stavak 5. točke (b), (d) i (f) |
| članak 111. stavak 1.c | | članak 188. stavak 6. |
| članak 111. stavak 1.d | | članak 188. stavak 5. točka (g) |
| članak 111. stavak 1.g | | članak 188. stavak 7. |
| članak 111. stavak 1.h | | članak 188. stavak 8. |
| članak 111. stavak 3. prvi podstavak | | članak 188. stavak 9. |
| članak 111. stavak 3. drugi podstavak | | članak 188. stavak 10. |
| članak 111. stavak 3. treći podstavak | | članak 188. stavak 11. |
| članak 111. stavak 4. | | članak 188. stavak 12. |
| članak 111. stavak 5. prvi podstavak | | članak 188. stavak 13. |
| članak 111. stavak 6. | | članak 188. stavak 15. |
| članak 111. stavak 7. | | članak 188. stavak 16. |
| članak 111. stavak 8. | | članak 188. stavak 17. |
| članak 111.a prvi podstavak | | članak 190. stavak 1. |
| članak 111.a drugi podstavak | | članak 190. stavak 2. |
| članak 112. | | članak 191. |
| članak 113. | | članak 192. |
| članak 114. | | članak 193. |
| članak 115. | | članak 194. |
| članak 116. prvi podstavak | | članak 195. stavak 1. |
| članak 116. drugi i treći podstavak | | članak 195. stavci 3. i 4. |
| članak 118. stavak 1. | | članak 195. stavak 5. |

| | | |
|---|--|---|
| članak 117. stavak 1. | | članak 196. stavak 1. uvodna rečenica i točke od (a) do (e) |
| članak 117. stavci 2. i 3. | | članak 196. stavci 2. i 3. |
| članak 117.a stavci od 1. do 3. | | članak 197. |
| članak 118. stavak 2. | | članak 198. |
| članak 126. | | članak 199. |
| članak 118.a | | članak 206. |
| članak 118.c | | članak 201. stavak 2. |
| članak 122. | | članak 202. |
| članak 123. | | članak 203. |
| članak 125. | | članak 204. |
| članak 126.a stavci od 1. do 4. | | članak 205. |
| članak 126.b | | članak 208. |
| članak 127.b | | članak 207. |
| članak 5.a | | članak 209. stavak 1. |
| članak 8. stavak 2.a i stavak 2.b prvi podstavak | | članak 209. stavak 2. prvi podstavak |
| članak 8. stavak 2.b drugi podstavak | | članak 209. stavak 2. drugi podstavak |
| članak 18.a stavci 1. i 2. | | članak 209. stavci 3. i 4. |
| članak 20. drugi podstavak | | članak 209. stavak 5. |
| članak 40. stavak 1.a prvi podstavak | | članak 209. stavak 6. |
| članak 40. stavak 3.a | | članak 209. stavak 7. |
| članak 48. stavak 3. | | članak 209. stavak 8. |
| članak 104. stavak 3. treći podstavak | | članak 209. stavak 9. |
| članak 127.d stavak 1. | | članak 209. stavak 10. |
| članak 111.c | | članak 210. |
| članak 8. stavak 2.b | | članak 211. stavak 1. |

| | | |
|--|--|-------------------------------|
| članak 20. drugi podstavak | | članak 211. stavak 2. |
| članak 40. stavak 1.a | | članak 211. stavak 3. |
| članak 40. stavak 3.a | | članak 211. stavak 4. |
| članak 126.c | | članak 211. stavak 5. |
| članak 127.d | | članak 211. stavak 9. |
| članak 127.c | | članak 212. |
| članak 120. | | članak 213. |
| članak 121. stavak 1. | | članak 214. stavak 1. |
| članak 121. stavak 2. prvi podstavak | | članak 214. stavak 2. |
| članak 121. stavak 3. prvi podstavak | | članak 214. stavak 3. |
| članak 121. stavak 4. | | članak 214. stavak 4. |
| članak 121.a | | članak 215. |
| članak 8. stavak 3. točke od (a) do (e) | | Prilog I. točke 1., 2. i 3. |
| članak 8. stavak 3. točke od (d) do (i) | | Prilog I. točke od 6. do 12. |
| članak 8. stavak 3. točke od (ia) do (m) | | Prilog I. točke od 14. do 20. |
| članak 9. | | Prilog I. točka 22. |
| Prilog I. | | Prilog II. |
| članak 49. stavak 2. | | Prilog IV. točka 1. |
| članak 49. stavak 2. | | Prilog IV. točka 4. |
| članak 49. stavak 3. prvi podstavak | | Prilog IV. točka 5. |
| članak 50. stavak 1. | | Prilog IV. točka 6. |
| članak 50. stavak 2. prvi podstavak | | Prilog IV. točka 7. |
| članak 54. | | članak 65; Prilog V. |
| članak 11. | | Prilog VI. |
| članak 59. | | Prilog VII. točke od 1. do 7. |



EUROPSKA
KOMISIJA

Bruxelles, 26.4.2023.
COM(2023) 193 final

2023/0131 (COD)

Prijedlog

UREDBE EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA

o utvrđivanju postupaka Unije za odobravanje i nadzor lijekova za humanu primjenu, o utvrđivanju pravila o Europskoj agenciji za lijekove te o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1394/2007 i Uredbe (EU) br. 536/2014 i stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 726/2004, Uredbe (EZ) br. 141/2000 i Uredbe (EZ) br. 1901/2006

(Tekst značajan za EGP)

{SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final} -
{SWD(2023) 194 final}

OBRAZLOŽENJE

1. KONTEKST PRIJEDLOGA

• Razlozi i ciljevi prijedloga

Zakonodavstvo EU-a o lijekovima omogućilo je odobravanje sigurnih, djelotvornih i visokokvalitetnih lijekova. Međutim, pristup pacijenata lijekovima u EU-u i sigurnost opskrbe sve su veći razlozi za zabrinutost, kao što je vidljivo iz nedavnih zaključaka Vijeća¹ i rezolucija Europskog parlamenta². Postoji i sve veći problem nestašica lijekova u mnogim zemljama EU-a/EGP-a. Posljedice takvih nestašica uključuju smanjenu kvalitetu liječenja koje pacijenti primaju i veće opterećenje zdravstvenih sustava i zdravstvenih djelatnika, koji trebaju utvrditi i osigurati alternativne načine liječenja. Iako su zakonodavstvom o lijekovima uvedeni regulatorni poticaji za inovacije te regulatorni instrumenti za podupiranje pravodobnog odobravanja inovativnih i obećavajućih terapija, ti lijekovi ne dopiru uvijek do pacijenata i nisu svim pacijentima u EU-u jednako dostupni.

Osim toga, inovacije nisu uvijek usredotočene na nezadovoljene medicinske potrebe i postoje tržišni nedostaci, posebno u razvoju prioritetnih antimikrobika koji mogu pomoći u rješavanju problema antimikrobne rezistencije. Znanstveni i tehnološki napredak i digitalizacija nisu u potpunosti iskorišteni te je potrebno posvetiti pozornost učinku lijekova na okoliš. Usto, sustav odobravanja mogao bi se pojednostavniti kako bi se držao korak s globalnim regulatornim tržišnim natjecanjem. Farmaceutska strategija za Europu³ sveobuhvatan je odgovor na trenutačne izazove za farmaceutsku politiku putem zakonodavnih i nezakonodavnih mjera koje djeluju zajedno kako bi se postigao opći cilj osiguravanja opskrbe EU-a sigurnim i cjenovno pristupačnim lijekovima i podupiranja inovacijskih nastojanja farmaceutske industrije EU-a⁴. Preispitivanje zakonodavstva o lijekovima ključno je za postizanje tih ciljeva. Međutim, na inovacije, dostupnost i cjenovnu pristupačnost lijekova utječu i čimbenici izvan područja primjene tog zakonodavstva, kao što su globalne istraživačke i inovacijske aktivnosti ili nacionalne odluke o određivanju cijena i naknadi troškova. Stoga se samo revizijom zakonodavstva ne mogu riješiti svi problemi. Unatoč tomu, zakonodavstvo EU-a o lijekovima može biti čimbenik koji omogućuje i povezuje inovacije, pristup lijekovima i njihovu cjenovnu pristupačnost te zaštitu okoliša.

Predloženom revizijom zakonodavstva EU-a o lijekovima nadograđuje se visoka razina zaštite javnog zdravlja i usklađivanja koja je već postignuta u području odobravanja lijekova. Glavni je cilj reforme osigurati da pacijenti u cijelom EU-a imaju pravodoban i pravedan pristup lijekovima. Još je jedan cilj ovog prijedloga

¹ Zaključci Vijeća o jačanju ravnoteže u farmaceutskim sustavima u Europskoj uniji i državama članicama (SL C 269, 23.7.2016., str. 31.). Zaključci Vijeća o pristupu lijekovima i medicinskim proizvodima za snažniji i otporan EU 2021/C 269 I/02, (SL C 269I, 7.7.2021., str. 3.).

² Rezolucija Europskog parlamenta od 2. ožujka 2017. o mogućnostima EU-a za poboljšanje pristupa lijekovima (2016/2057(INI), Rezolucija Europskog parlamenta od 17. rujna 2020. o nestašici lijekova – rješenja za novonastali problem (2020/2071(INI)).

³ Komunikacija Komisije, *Farmaceutska strategija za Europu* (COM(2020) 761 final), https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_hr.

⁴ Mandatno pismo predsjednice Europske komisije upućeno povjerenici za zdravlje i sigurnost hrane Stelli Kyriakides, [mission-letter-stella-kyriakides_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/mission-letter-stella-kyriakides_en.pdf) (europa.eu).

poboljšati sigurnost opskrbe i ukloniti nestašice specifičnim mjerama, među ostalim jačanjem obveza nositelja odobrenja za stavljanje u promet da izvijeste o potencijalnim ili stvarnim nestašicama i povlačenjima, prestancima i suspenzijama odobrenja za stavljanje lijeka u promet prije predviđenog prekida kontinuirane opskrbe tržišta lijekom. Kako bi se podržale globalna konkurentnost i inovacijska moć sektora, potrebno je uspostaviti ispravnu ravnotežu između davanja poticaja za inovacije, osobito u području nezadovoljenih medicinskih potreba, i mjera za pristup i cjenovnu pristupačnost.

Okvir je potrebno pojednostavniti i prilagoditi znanstvenim i tehnološkim promjenama te on treba pridonijeti smanjenju učinka lijekova na okoliš. Ova je predložena reforma sveobuhvatna, no ujedno je ciljana i usredotočena na odredbe koje su relevantne za postizanje njezinih specifičnih ciljeva. Stoga obuhvaća sve odredbe osim onih koje se odnose na oglašavanje, krivotvorene lijekove te homeopatske i tradicionalne biljne lijekove.

Zato su ciljevi prijedloga sljedeći:

Opći ciljevi

- jamčenje visoke razine javnog zdravlja osiguravanjem kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova za pacijente u EU-u,
- usklađivanje unutarnjeg tržišta u pogledu nadzora i kontrole lijekova te prava i dužnosti nadležnih tijela država članica.

Specifični ciljevi

- osiguravanje da svi pacijenti u cijelom EU-a imaju pravodoban i pravedan pristup sigurnim, učinkovitim i cjenovno pristupačnim lijekovima,
- povećanje sigurnosti opskrbe i jamčenja stalne dostupnosti lijekova pacijentima, bez obzira na to gdje u EU-u žive,
- stvaranje privlačnog okruženja za istraživanje, razvoj i proizvodnju lijekova u Europi, pogodnog za inovacije i konkurentnost,
- povećanje okolišne održivosti lijekova.

Svi prethodno navedeni opći i specifični ciljevi relevantni su i za područja lijekova za rijetke bolesti i lijekova za djecu.

• **Dosljednost s postojećim odredbama u tom području politike**

Trenutačno zakonodavstvo EU-a o lijekovima uključuje opće i specifično zakonodavstvo. Direktivom 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća⁵ i Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća⁶ (zajedno „opće zakonodavstvo o lijekovima”) utvrđene su odredbe koje se odnose na zahtjeve u pogledu izdavanja odobrenja za lijekove i nakon njihova izdavanja, programe potpore prije izdavanja odobrenja, regulatorne poticaje u smislu zaštite podataka i tržišne zaštite, proizvodnju i opskrbu te Europsku agenciju za lijekove (EMA). Opće zakonodavstvo o lijekovima nadopunjeno je specifičnim zakonodavstvom o lijekovima za rijetke

⁵ Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (SL L 311, 28.11.2001., str. 67.).

⁶ Uredba (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka Unije za odobravanje primjene i nadzor nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj medicini te uspostavi Europske agencije za lijekove (SL L 136, 30.4.2004., str. 1.).

bolesti (Uredba (EZ) br. 141/2000⁷), lijekovima za djecu (Uredba (EZ) br. 1901/2006, „Uredba o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu”⁸) i lijekovima za naprednu terapiju (Uredba (EZ) br. 1394/2007⁹). Predložena revizija zakonodavstva o lijekovima sastojat će se od dvaju zakonodavnih prijedloga:

- nove direktive o stavljanju izvan snage i zamjeni Direktive 2001/83/EZ i Direktive 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća¹⁰ te uključivanju relevantnih dijelova Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu (Uredba (EZ) br. 1901/2006),
- nove uredbe o stavljanju izvan snage i zamjeni Uredbe (EZ) br. 726/2004, stavljanju izvan snage i zamjeni Uredbe o lijekovima za rijetke bolesti (Uredba (EZ) br. 141/2000) te stavljanju izvan snage i uključivanju relevantnih dijelova Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu (Uredba (EZ) br. 1901/2006).

Spajanjem Uredbe o lijekovima za rijetke bolesti i Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu sa zakonodavstvom koje se primjenjuje na sve lijekove omogućit će se pojednostavnjenje i veća usklađenost.

Na lijekove za rijetke bolesti i lijekove za djecu i dalje će se primjenjivati iste odredbe koje se primjenjuju na druge lijekove u pogledu njihove kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti, primjerice kad je riječ o postupcima odobravanja stavljanja u promet i zahtjevima u pogledu farmakovigilancije i kakvoće. Međutim, na te vrste lijekova nastavit će se primjenjivati i specifični zahtjevi kako bi se podupro njihov razvoj. To je zato što se pokazalo da tržišne sile same po sebi nisu dovoljne za poticanje odgovarajućeg istraživanja i razvoja lijekova za djecu i lijekova za pacijente koji boluju od rijetke bolesti. Te bi zahtjeve, koji su trenutačno utvrđeni u drugim zakonodavnim aktima, trebalo uključiti u ovu Uredbu i u direktivu kako bi se osigurala jasnoća i usklađenost svih mjera koje se primjenjuju na te lijekove.

- **Dosljednost u odnosu na druge politike Unije**

Prethodno opisano zakonodavstvo EU-a o lijekovima usko je povezano s nekoliko drugih povezanih zakonodavnih akata EU-a. „Uredba o kliničkim ispitivanjima” (Uredba (EU) br. 536/2014)¹¹ omogućuje učinkovitije odobravanje kliničkih ispitivanja u EU-u. Uredbom (EU) 2022/123¹² jača se uloga Europske agencije za lijekove kako bi se olakšao koordinirani odgovor na razini EU-a na zdravstvene

⁷ Uredba (EZ) br. 141/2000 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 1999. o lijekovima za rijetke bolesti (SL L 18, 22.1.2000., str. 1.).

⁸ Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i izmjeni Uredbe (EEZ) br. 1768/92, Direktive 2001/20/EZ, Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 378, 27.12.2006., str. 1.).

⁹ Uredba (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007. o lijekovima za naprednu terapiju i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 324, 10.12.2007., str. 121.).

¹⁰ Direktiva 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 23. travnja 2009. o bojilima koja se mogu dodavati lijekovima (SL L 109, 30.4.2009., str. 10.).

¹¹ Uredba (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ (SL L 158, 27.5.2014., str. 1.).

¹² Uredba (EU) 2022/123 Europskog parlamenta i Vijeća od 25. siječnja 2022. o pojačanoj ulozi Europske agencije za lijekove u pripravnosti za krizne situacije i upravljanju njima u području lijekova i medicinskih proizvoda (SL L 20, 31.1.2022., str. 1.).

krize. Zakonodavstvo o naknadama koje se plaćaju EMA-i¹³ pridonosi osiguravanju odgovarajućeg financiranja za aktivnosti EMA-e, uključujući odgovarajuću naknadu nacionalnim nadležnim tijelima za njihov doprinos izvršavanju zadaća te agencije.

Postoje poveznice i s regulatornim okvirima EU-a za druge zdravstvene proizvode. Zakonodavstvo EU-a o krvi, tkivima i stanicama¹⁴ relevantno je jer su neke tvari ljudskog podrijetla polazni materijal za lijekove. Relevantan je i regulatorni okvir EU-a za medicinske proizvode¹⁵ jer postoje proizvodi u kojima se kombiniraju lijekovi i medicinski proizvodi.

Nadalje, ciljevi predložene reforme zakonodavstva o lijekovima dosljedni su s ciljevima niza širih programa politika i inicijativa EU-a.

Kad je riječ o promicanju inovacija, u okviru Obzora Europa¹⁶, ključnog programa za financiranje istraživanja i inovacija u EU-u, i plana za borbu protiv raka¹⁷ podupiru se istraživanje i razvoj novih lijekova. Osim toga, inovacije u farmaceutskom sektoru promiču se okvirima intelektualnog vlasništva o patentima u skladu s nacionalnim zakonima o patentima, Europskom patentnom konvencijom i Sporazumom o trgovinskim aspektima prava intelektualnog vlasništva te okvirom o svjedodžbama o dodatnoj zaštiti u skladu s Uredbom EU-a o svjedodžbi o dodatnoj zaštiti¹⁸. Akcijski plan za intelektualno vlasništvo¹⁹ u okviru industrijske strategije uključuje modernizaciju sustava svjedodžbi o dodatnoj zaštiti. Svjedodžbama o dodatnoj zaštiti produljuju se određena patentna prava kako bi se zaštitile inovacije i kompenzirali dugotrajna klinička ispitivanja i postupci za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. Kad je riječ o ispunjenju nezadovoljenih medicinskih potreba u području antimikrobne otpornosti, predložena reforma zakonodavstva o lijekovima pridonijet će ciljevima Europskog akcijskog plana „Jedno zdravlje” za borbu protiv antimikrobne otpornosti²⁰.

¹³ Uredba Vijeća (EZ) br. 297/95 od 10. veljače 1995. o naknadama koje se plaćaju Europskoj agenciji za ocjenu lijekova i Uredba (EU) br. 658/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 15. svibnja 2014. o naknadama koje se plaćaju Europskoj agenciji za lijekove za provedbu aktivnosti farmakovigilancije u pogledu lijekova za primjenu kod ljudi (SL L 35, 15.2.1995., str. 1.).

¹⁴ Direktiva 2002/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 27. siječnja 2003. o utvrđivanju standarda kvalitete i sigurnosti za prikupljanje, ispitivanje, preradu, čuvanje i promet ljudske krvi i krvnih sastojaka i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Direktiva 2004/23/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju standarda kvalitete i sigurnosti za postupke darivanja, prikupljanja, testiranja, obrade, čuvanja, skladištenja i distribucije tkiva i stanica (SL L 033, 8.2.2003., str. 30.).

¹⁵ Uredba (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o medicinskim proizvodima, o izmjeni Direktive 2001/83/EZ, Uredbe (EZ) br. 178/2002 i Uredbe (EZ) br. 1223/2009 te o stavljanju izvan snage direktiva Vijeća 90/385/EEZ i 93/42/EEZ (SL L 117, 5.5.2017., str. 1.) i Uredba (EU) 2017/746 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima te o stavljanju izvan snage Direktive 98/79/EZ i Odluke Komisije 2010/227/EU (SL L 117, 5.5.2017., str. 176.).

¹⁶ Uredba (EU) 2021/695 Europskog parlamenta i Vijeća od 28. travnja 2021. o uspostavi Okvirnog programa za istraživanja i inovacije Obzor Europa, o utvrđivanju pravila za sudjelovanje i širenje rezultata te o stavljanju izvan snage uredbi (EU) br. 1290/2013 i (EU) br. 1291/2013 (SL L 170, 12.5.2021., str. 1.).

¹⁷ Komunikacija Komisije, *Europski plan za borbu protiv raka* (COM(2021) 44 final).

¹⁸ Uredba (EZ) br. 469/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o svjedodžbi o dodatnoj zaštiti za lijekove (SL L 152, 16.6.2009., str. 1.)

¹⁹ Komunikacija Komisije, *Iskorištavanje inovacijskog potencijala EU-a. Akcijski plan za intelektualno vlasništvo za oporavak i otpornost EU-a* (COM(2020) 760 final).

²⁰ Komunikacija Komisije, *Europski akcijski plan „Jedno zdravlje” za borbu protiv antimikrobne otpornosti*, https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf.

Kad je riječ o pristupu lijekovima, osim zakonodavstva o lijekovima ulogu imaju i okviri intelektualnog vlasništva, Uredba o procjeni zdravstvenih tehnologija (Uredba (EU) 2021/2282)²¹ i Direktiva o transparentnosti (Direktiva 89/105/EEZ)²². Osim što se njima produljuju određena patentna prava kako bi se zaštitile inovacije, svjedodžbe o dodatnoj zaštiti utječu na učinak razdoblja regulatorne zaštite koja su predviđena zakonodavstvom o lijekovima, a stoga i na ulazak generičkih i biosličnih lijekova na tržište te u konačnici na pristup pacijenta lijekovima i cjenovnu pristupačnost lijekova. U skladu s Uredbom o procjeni zdravstvenih tehnologija nacionalna tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija provodit će zajedničke kliničke procjene kojima se novi lijekovi uspoređuju s postojećima. Takve zajedničke kliničke procjene pomoći će državama članicama da poduzmu pravodobnije odluke o određivanju cijena i naknadi troškova utemeljene na dokazima. Naposljetku, Direktivom o transparentnosti uređeni su postupovni aspekti odluka o određivanju cijena i naknadi troškova država članica, ali ona ne utječe na razinu cijena.

Kako bi se povećala sigurnost opskrba lijekovima, predloženom reformom zakonodavstva o lijekovima nastoje se otkloniti sustavne nestašice i problemi u lancu opskrbe. Stoga se predloženom reformom dopunjuju i razrađuju uloge država članica i nadležnih tijela država članica kako su utvrđene u proširenju mandata EMA-e (Uredba (EU) 2022/123) te je ona usmjerena na osiguravanje pristupa i kontinuirane opskrbe kritičnim lijekovima tijekom zdravstvenih kriza. Njome se ujedno nadopunjuje misija Tijela za pripravnost i odgovor na zdravstvene krize (HERA) kako bi se osigurala dostupnost medicinskih protumjera u pripremi na zdravstvene krize i tijekom njih. Stoga je predložena reforma zakonodavstva o lijekovima dosljedna s paketom zakonodavnih inicijativa koje se odnose na zdravstvenu sigurnost u okviru europske zdravstvene unije²³.

Kako bi se riješili ekološki problemi, predloženom reformom zakonodavstva o lijekovima podržat će se inicijative u okviru europskog zelenog plana²⁴. One uključuju akcijski plan EU-a „Prema postizanju nulte stope onečišćenja zraka, vode i tla” i reviziju i. Direktive o pročišćavanju komunalnih otpadnih voda²⁵, ii. Direktive o industrijskim emisijama²⁶ i iii. popisa onečišćujućih tvari u površinskim i podzemnim vodama iz Okvirne direktive o vodama²⁷. Prijedlog je dobro usklađen i sa Strateškim pristupom Europske unije lijekovima u okolišu²⁸.

²¹ Uredba (EU) 2021/2282 Europskog parlamenta i Vijeća od 15. prosinca 2021. o procjeni zdravstvenih tehnologija i izmjeni Direktive 2011/24/EU (SL L 458, 22.12.2021., str. 1.).

²² Direktiva Vijeća 89/105/EEZ od 21. prosinca 1988. o transparentnosti mjera kojima se uređuje određivanje cijena lijekova za humanu uporabu i njihovo uključivanje u nacionalne sustave zdravstvenog osiguranja (SL L 40, 11.2.1989., str. 8.).

²³ Europska zdravstvena unija – Zaštita zdravlja Europljana i kolektivni odgovor na prekogranične zdravstvene krize, https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-of-life/european-health-union_hr.

²⁴ Komunikacija Komisije: Europski zeleni plan. COM(2019) 640 final.

²⁵ Direktiva Vijeća 91/271/EEZ od 21. svibnja 1991. o pročišćavanju komunalnih otpadnih voda (SL L 135, 30.5.1991., str. 40.).

²⁶ Direktiva 2010/75/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 24. studenoga 2010. o industrijskim emisijama (integrirano sprečavanje i kontrola onečišćenja) (SL L 334, 17.12.2010., str. 17.).

²⁷ Direktiva 2000/60/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 23. listopada 2000. o uspostavi okvira za djelovanje Zajednice u području vodne politike (SL L 327, 22.12.2000., str. 1.) i Direktiva 2013/39/EU

Naposljetku, kad je riječ o uporabi zdravstvenih podataka, europskim prostorom za zdravstvene podatke²⁹ osigurati će se zajednički okvir u državama članicama za pristup visokokvalitetnim zdravstvenim podacima iz prakse. Time će se promicati napredak u istraživanju i razvoju lijekova te osigurati novi instrumenti za farmakovigilanciju i usporedne kliničke procjene. Zahvaljujući olakšavanju pristupa zdravstvenim podacima i njihove uporabe, tim će se dvjema inicijativama zajedno podupirati konkurentnost i inovacijski kapacitet farmaceutske industrije EU-a.

2. PRAVNA OSNOVA, SUPSIDIJARNOST I PROPORCIONALNOST

• Pravna osnova

Prijedlog se temelji na članku 114. stavku 1. i članku 168. stavku 4. točki (c) Ugovora o funkcioniranju Europske unije (UFEU). To je u skladu s pravnom osnovom postojećeg zakonodavstva EU-a o lijekovima. Cilj je članka 114. stavka 1. uspostava i funkcioniranje unutarnjeg tržišta, a članak 168. stavak 4. točka (c) odnosi se na utvrđivanje visokih standarda kvalitete i sigurnosti lijekova.

• Supsidijarnost (za neisključivu nadležnost)

Zajednički standardi kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti za odobravanje lijekova prekogranično su pitanje javnog zdravlja koje utječe na sve države članice i stoga se može učinkovito urediti samo na razini EU-a. Djelovanje EU-a također se oslanja na jedinstveno tržište kako bi se postigao jači učinak kad je riječ o pristupu sigurnim, učinkovitim i cjenovno pristupačnim lijekovima i o sigurnosti opskrbe u cijelom EU-u. Nekoordinirane mjere država članica mogu dovesti do narušavanja tržišnog natjecanja i prepreka trgovini unutar EU-a za lijekove koji su važni za cijeli EU te bi se njima ujedno vjerojatno povećalo administrativno opterećenje za farmaceutska poduzeća, koja često posluju u više država članica.

Usklađeni pristup na razini EU-a pruža i veći potencijal da se poticajima podupru inovacije i da se zajedničkim djelovanjem razviju lijekovi u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba. Nadalje, očekuje se da će se pojednostavnjenjem i racionalizacijom procesa u okviru predložene reforme smanjiti administrativno opterećenje za poduzeća i tijela te tako povećati učinkovitost i privlačnost sustava EU-a. Reforma će pozitivno utjecati i na konkurentno funkcioniranje tržišta s pomoću ciljanih poticaja i drugih mjera kojima se olakšava rani ulazak na tržište generičkih i biosličnih lijekova, što će pridonijeti pristupu pacijenata lijekovima i cjenovnoj pristupačnosti lijekova. Ipak, u okviru predložene reforme zakonodavstva o lijekovima poštuje se isključiva nadležnost država članica u pružanju zdravstvenih usluga, uključujući politike i odluke o određivanju cijena i naknadi troškova.

Europskog parlamenta i Vijeća od 12. kolovoza 2013. o izmjeni direktiva 2000/60/EZ i 2008/105/EZ u odnosu na prioritetne tvari u području vodne politike (SL L 226, 24.8.2013., str. 1.).

²⁸ Strateški pristup Europske unije lijekovima u okolišu,

<https://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/pharmaceuticals.htm>.

²⁹ Komunikacija Komisije, *Europski prostor za zdravstvene podatke: iskorištavanje potencijala zdravstvenih podataka za građane, pacijente i inovacije* (COM(2022) 196 final).

- **Proporcionalnost**

Inicijativa ne prelazi ono što je potrebno za ostvarivanje ciljeva reforme. Čini to na način kojim se potiče nacionalno djelovanje, koje inače ne bi bilo dovoljno da se ti ciljevi postignu na zadovoljavajući način.

Načelo proporcionalnosti odražava se u usporedbi opcija koje su ocijenjene u procjeni učinka. Na primjer, svojstveni su kompromisi između cilja inovacija (promicanje razvoja novih lijekova) i cilja cjenovne pristupačnosti (koja se često postiže tržišnim natjecanjem generičkih/biosličnih lijekova). Reformom se potiče održavanje kao ključan element za inovacije, ali se prilagođavaju kako bi se bolje potaknuo i nagradio razvoj lijekova u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba i kako bi se pronašlo bolje rješenje za pravodoban pristup pacijenata lijekovima u svim državama članicama.

- **Odabir instrumenta**

Predloženom uredbom uvodi se velik broj izmjena Uredbe (EZ) br. 726/2004. Ona uključuje i dio trenutačnih odredaba i izmjena Uredbe (EZ) br. 1901/2006, kao i trenutačne odredbe i izmjene Uredbe (EZ) br. 141/2000. Stoga se nova uredba kojom se stavljaju izvan snage Uredba (EZ) br. 726/2004, Uredba (EZ) br. 141/2000 i Uredba (EZ) br. 1901/2006 (umjesto uredbe o izmjeni) smatra odgovarajućim pravnim instrumentom.

3. **REZULTATI EX POST EVALUACIJA, SAVJETOVANJA S DIONICIMA I PROCJENA UČINKA**

- **Ex post evaluacije/provjere primjerenosti postojećeg zakonodavstva**

Za potrebe reforme općeg zakonodavstva o lijekovima provedene su aktivnosti savjetovanja s dionicima kao dio usporednih evaluacija i procjena učinka općeg zakonodavstva o lijekovima te Uredbe o lijekovima za rijetke bolesti i Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu³⁰.

Za lijekove za rijetke bolesti i lijekove za djecu provedena je i 2020. objavljena zajednička evaluacija dvaju zakonodavnih akata³¹.

Kad je riječ o općem zakonodavstvu o lijekovima, evaluacija zakonodavstva pokazala je da je zakonodavstvo i dalje relevantno za dva glavna cilja, a to su zaštita javnog zdravlja i usklađivanje unutarnjeg tržišta za lijekove u EU-u. Zakonodavstvom su ostvareni ciljevi revizije iz 2004., iako ne svi u istoj mjeri. Cilj osiguravanja kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova ostvaren je u najvećoj mjeri, dok je cilj osiguravanja pristupa pacijenata lijekovima u svim državama članicama postignut tek u ograničenoj mjeri. Kad je riječ o osiguravanju konkurentnog funkcioniranja unutarnjeg tržišta i privlačnosti u globalnom kontekstu, zakonodavstvom je ostvaren umjeren učinak. U evaluaciji je utvrđeno da postignuća ili nedostaci revizije iz 2004. u pogledu njezinih ciljeva ovise o brojnim vanjskim čimbenicima izvan nadležnosti zakonodavstva. Oni uključuju istraživačke i razvojne aktivnosti te međunarodnu lokaciju istraživačkih i razvojnih klastera, nacionalne

³⁰ Radni dokument službi Komisije – Procjena učinka – Prilog 5.: Evaluacija.

³¹ Evaluacija zakonodavstva o lijekovima za rijetke bolesti i lijekovima za djecu, https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/medicines-children/evaluation-medicines-rare-diseases-and-children-legislation_hr.

odluke o određivanju cijena i naknadi troškova, poslovne odluke i veličinu tržišta. Farmaceutski sektor i razvoj lijekova globalni su jer će istraživanja i klinička ispitivanja koja se provode na jednom kontinentu biti potpora razvoju i odobravanju lijekova na drugim kontinentima, a globalni su i lanci opskrbe i proizvodnja lijekova. Postoji međunarodna suradnja kako bi se uskladili zahtjevi za potporu odobravanju, npr. Međunarodno vijeće za usklađivanje tehničkih zahtjeva za lijekove za humanu primjenu³².

U evaluaciji su utvrđeni glavni nedostaci koji zakonodavstvom o lijekovima nisu otklonjeni na odgovarajući način, pri čemu je prepoznato i da oni ovise o čimbenicima izvan njegove nadležnosti. Glavni su nedostaci sljedeći:

- medicinske potrebe pacijenata nisu zadovoljene u dovoljnoj mjeri;
- cjenovna pristupačnost lijekova predstavlja izazov za zdravstvene sustave;
- pacijenti imaju nejednak pristup lijekovima u EU-u;
- nestašice lijekova sve su veći problem u EU-u;
- životni ciklus lijeka može imati negativne posljedice na okoliš;
- regulatorni sustav ne obuhvaća u dovoljnoj mjeri inovacije i u nekim slučajevima stvara nepotrebno administrativno opterećenje.

Kad je riječ o lijekovima za pacijente koji boluju od rijetkih bolesti i lijekovima za djecu, evaluacija je pokazala da su dvama specifičnim zakonodavnim aktima općenito ostvareni pozitivni rezultati tako što je omogućen razvoj više lijekova za te dvije skupine stanovništva. Međutim, u evaluaciji su utvrđeni i važni nedostaci, koji su slični onima utvrđenima za opće zakonodavstvo o lijekovima:

- medicinske potrebe pacijenata s rijetkim bolestima i djece nisu zadovoljene u dovoljnoj mjeri;
- cjenovna pristupačnost lijekova sve je veći izazov za zdravstvene sustave;
- pacijenti imaju nejednak pristup lijekovima u EU-u;
- regulatorni sustav ne obuhvaća u dovoljnoj mjeri inovacije i u nekim slučajevima stvara nepotrebno administrativno opterećenje.

• **Savjetovanja s dionicima**

Za potrebe reforme općeg zakonodavstva o lijekovima provedene su aktivnosti savjetovanja s dionicima kao dio usporedne evaluacije i procjene učinka³³. Za taj je postupak pripremljena jedinstvena strategija savjetovanja, koja je uključivala aktivnosti savjetovanja za prethodno i za buduće razdoblje. Njome su se nastojali prikupiti doprinosi i perspektive svih skupina dionika o evaluaciji zakonodavstva i za procjenu učinka mogućih opcija politike za reformu.

Sljedeće ključne skupine dionika utvrđene su kao prioritetne skupine u strategiji savjetovanja: javnost, organizacije koje zastupaju pacijente, potrošače i civilno društvo koje su aktivne u pitanjima javnog zdravlja i društvenim pitanjima, zdravstveni djelatnici i pružatelji zdravstvene skrbi; istraživači, akademska zajednica

³² ICH – usklađivanje za bolje zdravlje, <https://www.ich.org/>.

³³ Radni dokument službi Komisije – Procjena učinka – Prilog 2.: Savjetovanje s dionicima (Sažeto izvješće).

i učena društva (znanstvenici), organizacije za zaštitu okoliša, farmaceutska industrija i njezini predstavnici.

U okviru internog procesa rada na politikama koji podupire reviziju Komisija je surađivala s Europskom agencijom za lijekove (EMA) i nadležnim tijelima država članica koja su zadužena za reguliranje lijekova. Oba dionika imaju ključnu ulogu u provedbi zakonodavstva o lijekovima.

Informacije su prikupljene u okviru savjetovanja koja su se održala od 30. ožujka 2021. do 25. travnja 2022. Njih je sačinjavalo sljedeće:

- povratne informacije o Komisijinu kombiniranom planu evaluacije/početnoj procjeni učinka (od 30. ožujka do 27. travnja 2021.),
- Komisijino javno savjetovanje na internetu (od 28. rujna do 21. prosinca 2021.),
- ciljane ankete provedene među dionicima, točnije javnim tijelima, farmaceutskom industrijom, uključujući MSP-ove, akademskom zajednicom, predstavnicima civilnog društva i pružateljima zdravstvene skrbi (anketa) (od 16. studenoga 2021. do 14. siječnja 2022.),
- razgovori (od 2. prosinca 2021. do 31. siječnja 2022.),
- radionica za potvrđivanje o nalazima evaluacije (prva radionica) 19. siječnja 2022.,
- radionica za potvrđivanje o nalazima procjene učinka (druga radionica) 25. travnja 2022.

Među dionicima je postojao opći konsenzus o tome da trenutačni farmaceutski sustav jamči visoku razinu sigurnosti pacijenata koja se može nadograditi revizijom kako bi se odgovorilo na nove izazove i poboljšale opskrba sigurnim i cjenovno pristupačnim lijekovima, pristup pacijenata lijekovima i inovacije, naročito u područjima u kojima medicinske potrebe pacijenata nisu zadovoljene. Javnost, pacijenti i organizacije civilnog društva izrazili su svoje očekivanje pravednog pristupa inovativnim terapijama u EU-u, među ostalim za nezadovoljene medicinske potrebe, i kontinuirane opskrbe lijekovima. Javna tijela i organizacije pacijenata odlučile su se za različito trajanje trenutačnih glavnih poticaja, kako je vidljivo iz najpoželjnije opcije. Farmaceutska industrija izjasnila se protiv uvođenja poticaja različitog trajanja ili skraćivanja postojećih poticaja te je dala prednost uvođenju dodatnih ili novih poticaja. Dionici iz industrije ujedno su naglasili potrebu za stabilnošću trenutačnog pravnog okvira i predvidljivošću za poticaje. Elemente o okolišu, regulatornoj potpori za nekomercijalne subjekte i prenamjeni lijekova koji su uključeni u najpoželjniju opciju podržali su ključni dionici kao što su pružatelji zdravstvene skrbi, akademska zajednica i organizacije za zaštitu okoliša.

Kad je riječ o reviziji zakonodavstva o lijekovima za djecu i lijekovima za rijetke bolesti, u kontekstu postupka procjene učinka provedene su posebne aktivnosti savjetovanja: javno savjetovanje provedeno je od 7. svibnja do 30. srpnja 2021. Nadalje, ciljane ankete, uključujući anketu o troškovima za farmaceutska poduzeća i javna tijela, provedene su od 21. lipnja do 30. srpnja 2021. (kasni odgovori primali su se do kraja rujna 2021. zbog ljetne stanke). Program razgovora sa svim relevantnim skupinama dionika (javna tijela, farmaceutska industrija (uključujući MSP-ove), akademska zajednica, predstavnici civilnog društva i pružatelji zdravstvene skrbi) proveden je krajem lipnja 2021., a fokusne skupine sastale su se

23. veljače 2022. kako bi razgovarale o nekim glavnim pitanjima povezanima s revizijom.

Među dionicima postojao je opći konsenzus da su dva zakonodavna akta imala pozitivan učinak na razvoj lijekova za djecu i lijekova za liječenje rijetkih bolesti. Međutim, kad je riječ o Uredbi o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu, smatralo se da su trenutačna struktura plana pedijatrijskog istraživanja i uvjeta koji omogućuje oslobodjenje od obveze sastavljanja takvog plana moguće prepreke razvoju određenih inovativnih proizvoda. Svi su dionici istaknuli da bi u području lijekova za rijetke bolesti i lijekova za djecu trebalo bolje poduprijeti lijekove kojima se odgovara na nezadovoljene medicinske potrebe pacijenata. Javna tijela podržala su različito trajanje isključivog prava stavljanja u promet lijekova za rijetke bolesti kao sredstva za bolje usmjeravanje razvoja u područjima u kojima liječenje nije dostupno. Farmaceutska industrija izjasnila se protiv uvođenja poticaja različitog trajanja ili skraćivanja postojećih poticaja te je dala prednost uvođenju dodatnih ili novih poticaja. Kad je riječ o reviziji općeg zakonodavstva o lijekovima, dionici iz industrije ujedno su naglasili potrebu za stabilnošću trenutačnog pravnog okvira i predvidljivošću za poticaje.

- **Prikupljanje i primjena stručnog znanja**

Osim opsežnog savjetovanja s dionicima opisanog u prethodnim odjeljcima provedene su sljedeće vanjske studije kako bi se poduprle usporedna evaluacija i procjena učinka općeg zakonodavstva o lijekovima te evaluacija i procjena učinka zakonodavstva o lijekovima za rijetke bolesti i lijekovima za pedijatrijsku primjenu:

- *Study supporting the Evaluation and Impact Assessment of the general pharmaceutical legislation. Evaluation Report, Technopolis Group (2022.).*
- *Study supporting the Evaluation and Impact Assessment of the general pharmaceutical legislation. Impact Assessment Report, Technopolis Group (2022.).*
- *Future-proofing pharmaceutical legislation - Study on medicine shortages, Technopolis Group (2021.).*
- *Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation, Technopolis Group and Ecorys (2019.).*
- *Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe, Copenhagen Economics (2018.).*
- *Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives, Technopolis Group and Ecorys (2016.).*

- **Procjene učinka**

Opće zakonodavstvo o lijekovima

U procjeni učinka za reviziju općeg zakonodavstva o lijekovima³⁴ analizirane su tri opcije politike (A, B i C):

- opcija A oslanja se na sadašnje stanje i njome se ciljevi postižu uglavnom s pomoću novih poticaja;

³⁴ Radni dokument službi Komisije – Procjena učinka.

- u opciji B ciljevi se postižu s pomoću više obveza i nadzora;
- u okviru opcije C usvaja se pristup *quid pro quo* u smislu da se nagrađuje pozitivno ponašanje i da se obveze koriste samo kad ne postoji alternativa.

U okviru opcije A održava se postojeći sustav regulatorne zaštite za inovativne lijekove i dodaju se dodatna uvjetna razdoblja zaštite. Za prioritetne antimikrobike uvodi se prenosivi vaučer za zaštitu podataka. Zadržavaju se trenutačni zahtjevi u vezi sa sigurnošću opskrbe (obavještanje o povlačenju najmanje dva mjeseca unaprijed). Postojeći zahtjevi u vezi s procjenom rizika za okoliš nastavljaju se uz dodatne obveze informiranja.

U okviru opcije B predviđa se različito trajanje razdoblja regulatorne zaštite podataka (podijeljeno na standardna i uvjetna razdoblja). Poduzeća moraju imati antimikrobik u svojem portfelju ili uplatiti sredstva u fond kako bi financirala razvoj novih antimikrobika. Poduzeća su obvezna staviti lijekove s odobrenjem za cijeli EU na tržište u većini država članica (uključujući mala tržišta) i dostaviti informacije o primljenom javnom financiranju. Zadržavaju se trenutačni zahtjevi o sigurnosti opskrbe i poduzeća su obvezna ponuditi drugom poduzeću da na njega prenesu svoje odobrenje za stavljanje lijeka u promet prije nego što ga povuku. Procjena rizika za okoliš dovodi do dodatnih odgovornosti za poduzeća.

U okviru opcije C predviđa se različito trajanje regulatorne zaštite podataka (podijeljeno na standardna i uvjetna razdoblja), čime se postiže ravnoteža između pružanja privlačnih poticaja za inovacije i podrške pravodobnom pristupu pacijenata lijekovima u cijelom EU-u. Za prioritetne antimikrobike može se koristiti prenosivi vaučer za zaštitu podataka koji podliježe strogim kriterijima prihvatljivosti i uvjetima za uporabu vaučera, dok mjere za razboritu uporabu dodatno pridonose suzbijanju antimikrobne rezistencije. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet moraju osigurati transparentnost u vezi s javnim financiranjem kliničkih ispitivanja. Usklađeno je prijavljivanje nestašica, a tijela na razini EU-a obavještavaju se samo o ozbiljnim nestašicama. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet obvezni su ranije izvijestiti o mogućim nestašicama i ponuditi drugom poduzeću da na njega prenesu svoje odobrenje za stavljanje u promet prije nego što ga povuku. Pojačani su zahtjevi povezani s procjenom rizika za okoliš i uvjetima uporabe.

Sve opcije nadopunjene su skupom zajedničkih elemenata koji su usmjereni na pojednostavnjenje i racionalizaciju regulatornih postupaka i prilagođavanje zakonodavstva za nošenje s budućim promjenama kako bi se uzele u obzir nove tehnologije.

Najpoželjnija opcija temelji se na opciji C i također uključuje prethodno spomenute zajedničke elemente. Smatralo se da je najpoželjnija opcija najbolji odabir politike uzimajući u obzir specifične ciljeve reforme te gospodarske, socijalne i okolišne učinke predloženih mjera.

Najpoželjnija opcija, koja uključuje uvođenje poticaja različitog trajanja, troškovno je učinkovit način za postizanje ciljeva poboljšanog pristupa, ispunjavanja nezadovoljenih medicinskih potreba i cjenovne pristupačnosti za zdravstvene sustave. Očekuje se da će se njome osigurati povećanje pristupa od 8 %, odnosno od novog lijeka potencijalno može imati koristi dodatnih 36 milijuna ljudi koji borave u EU-u, i godišnja dobit od 337 milijuna EUR za porezne obveznike te da će se većim brojem lijekova ispuniti nezadovoljene medicinske potrebe. Osim toga, očekuju se

uštede za poduzeća i regulatorna tijela zahvaljujući međusektorskim mjerama koje bi omogućile bolju koordinaciju, pojednostavnjenje i ubrzane regulatorne postupke.

Procjenjuje se da će mjere za poticanje razvoja prioritetnih antimikrobika uključivati troškove za porezne obveznike i industriju generičkih lijekova, ali mogle bi biti djelotvorne protiv antimikrobne rezistencije ako se primjenjuju u strogim uvjetima i uz oštre mjere za razboritu uporabu. Te je troškove potrebno sagledati i u kontekstu prijetnje rezistentnih bakterija i trenutačnih troškova koji nastaju zbog antimikrobne rezistencije, uključujući smrtno slučajevne, troškove zdravstvene skrbi i gubitke produktivnosti. Glavni troškovi za industriju povezani su s kraćim zadanim razdobljem regulatorne zaštite podataka i uvjetima za produljenje regulatorne zaštite podataka te s pojačanim izvješćivanjem o nestašicama i rizicima za okoliš. Regulatorna tijela snosit će troškove povezane s izvršavanjem dodatnih zadaća u područjima upravljanja nestašicama, pojačane procjene rizika za okoliš te poboljšane znanstvene i regulatorne potpore prije izdavanja odobrenja.

Zakonodavstvo o lijekovima za rijetke bolesti i lijekovima za pedijatrijsku primjenu

U procjeni učinka za reviziju zakonodavstva o lijekovima za rijetke bolesti i lijekovima za pedijatrijsku primjenu isto su analizirane tri opcije politike (A, B i C) za svaki pojedini zakonodavni akt. Opcije politike razlikuju se u pogledu poticaja ili nagrada koje bi bile dostupne za lijekove za rijetke bolesti i lijekove za djecu. Revizija će usto uključivati niz zajedničkih elemenata prisutnih u svim opcijama.

Za lijekove za rijetke bolesti u okviru opcije A zadržava se 10 godina isključivog prava stavljanja u promet te se kao dodatan poticaj dodaje prenosivi vaučer za regulatornu zaštitu za lijekove kojima se odgovara na veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu pacijenata. Takav vaučer omogućuje jednogodišnje produljenje trajanja regulatorne zaštite ili se može prodati drugom poduzeću i upotrijebiti za lijek u portfelju tog poduzeća.

U okviru opcije B ukida se trenutačno isključivo pravo stavljanja u promet u trajanju od 10 godina za sve lijekove za rijetke bolesti.

U opciji C predviđa se različito trajanje isključivog prava stavljanja u promet od 10, 9 i 5 godina (za veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu, nove djelatne tvari odnosno provjerene primjene) na temelju vrste lijeka za rijetku bolest. Može se odobriti dodatno jednogodišnje produljenje isključivog prava stavljanja u promet na temelju dostupnosti za pacijente u svim relevantnim državama članicama, ali samo za lijekove za veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu i nove djelatne tvari.

Sve opcije nadopunjene su skupom zajedničkih elemenata usmjerenih na pojednostavnjenje i racionalizaciju regulatornih postupaka i prilagođavanje zakonodavstva za nošenje s budućim promjenama.

Smatralo se da je opcija C najbolji odabir politike uzimajući u obzir specifične ciljeve te gospodarske i socijalne učinke predloženih mjera. Očekuje se da će ta opcija omogućiti uravnotežen pozitivan ishod koji pridonosi postizanju četiriju ciljeva revizije. Njome će se nastojati preusmjeriti ulaganja i potaknuti inovacije, posebno u području lijekova kojima se odgovara na veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu, a pritom se neće ugroziti razvoj drugih lijekova za rijetke bolesti. Očekuje se da će se mjerama predviđenima u okviru te opcije ujedno poboljšati konkurentnost farmaceutske industrije EU-a, među ostalim MSP-ova, i da će one dovesti do najboljih rezultata u smislu pristupa pacijenata lijekovima (zahvaljujući i. mogućnosti ranijeg ulaska generičkih i biosličnih lijekova na tržište nego sad i ii.

predloženom uvjetu dostupnosti za produljenje isključivog prava stavljanja u promet). Nadalje, zahvaljujući fleksibilnijim kriterijima za bolje definiranje rijetke bolesti povećat će se primjerenost zakonodavstva kako bi se njime obuhvatile nove tehnologije i smanjila administrativna opterećenja.

Ukupan iznos godišnjih troškova i koristi izračunan po zainteresiranoj skupini dionika za tu najpoželjniju opciju u usporedbi s početnim stanjem je sljedeći: ušteda troškova za porezne obveznike od 662 milijuna EUR zahvaljujući ubrzanom ulasku generičkih lijekova na tržište i dobit od 88 milijuna EUR za industriju generičkih lijekova. Javnost će ostvariti korist dobivanjem jednog ili dva dodatna lijeka za veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu te od općenito većeg i bržeg pristupa pacijenata lijekovima. Izvorni proizvođači lijekova imat će procijenjeni gubitak bruto dobiti od 640 milijuna EUR zbog ranijeg ulaska generičkih lijekova na tržište, ali očekuju se uštede za poduzeća zahvaljujući međusektorskim mjerama u općem zakonodavstvu o lijekovima koje bi omogućile bolju koordinaciju, pojednostavnjenje i ubrzane regulatorne postupke.

Kad je riječ o lijekovima *za djecu*, u okviru opcije A zadržava se šestomjesečno produljenje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti kao nagrada za sve lijekove za koje se dovrši plan pedijatrijskog istraživanja. Nadalje, dodaje se dodatna nagrada za lijekove kojima se odgovara nezadovoljene medicinske potrebe djece. Ona će se sastojati od 12 dodatnih mjeseci produljenja svjedodžbe o dodatnoj zaštiti ili vaučera za regulatornu zaštitu (u trajanju od godine dana), koji se uz naknadu može prenijeti na drugi lijek (moguće drugog poduzeća), čime se lijeku primatelju omogućuje da ostvari korist od produljene regulatorne zaštite podataka (dodatna godina). U opciji B ukinuta je nagrada za dovršetak plana pedijatrijskog istraživanja. Subjekti koji razvijaju nove lijekove i dalje bi bili obvezni usuglasiti se s EMA-om i provesti plan pedijatrijskog istraživanja, ali ne bi dobili nagradu za dodatne troškove. U okviru opcije C šestomjesečno produljenje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti ostaje glavna nagrada za dovršetak plana pedijatrijskog istraživanja, kao i sad. Sve opcije nadopunjene su skupom zajedničkih elemenata usmjerenih na pojednostavnjenje i racionalizaciju regulatornih postupaka i prilagođavanje zakonodavstva za nošenje s budućim promjenama.

Smatralo se da je opcija C najbolji odabir politike uzimajući u obzir specifične ciljeve te gospodarske i socijalne učinke predloženih mjera. Očekuje se da će opcija C dovesti do povećanja broja lijekova, naročito u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba djece, za koje se očekuje da će doprijeti do djece brže nego dosad. Njome bi se osigurao i pravedan povrat ulaganja za subjekte koji razvijaju nove lijekove koji ispune pravnu obvezu istraživanja lijekova za primjenu u djece, kao i smanjeni administrativni troškovi povezani s postupcima koji proizlaze iz te obveze.

Očekuje se da će se novim mjerama za pojednostavnjenje i obvezama (npr. one povezane s mehanizmom djelovanja lijeka) skratiti razdoblje za pristup lijekovima za djecu za 2–3 godine i donijeti tri dodatna nova lijeka za djecu godišnje u usporedbi sa sadašnjim stanjem, što će pak dovesti do dodatnih nagrada za subjekte koji razvijaju nove lijekove. Ti novi lijekovi za djecu na godišnjoj će osnovi dovesti do troškova za javnost procijenjenih na 151 milijun EUR, dok bi izvorni proizvođači lijekova ostvarili bruto dobit od 103 milijuna EUR kao kompenzaciju za svoj trud. Zahvaljujući pojednostavnjenju programa nagrada povezanog s istraživanjem lijekova za primjenu u djece, poduzećima koja proizvode generičke lijekove bit će lakše predvidjeti kad će moći ući na tržište.

- **Primjerenost i pojednostavnjenje propisa**

Predloženim revizijama nastoji se pojednostavniti regulatorni okvir i poboljšati njegova djelotvornost i učinkovitost, čime bi se smanjili administrativni troškovi poduzeća i nadležnih tijela. Većina predviđenih mjera odnosit će se na ključne postupke za odobravanje lijekova i upravljanje njihovim životnim ciklusom.

Administrativni troškovi smanjit će se za nadležna tijela, poduzeća i druge relevantne subjekte zbog dva glavna razloga. Prvo, postupci će se racionalizirati i ubrzati, na primjer u vezi s obnovom odobrenja za stavljanje u promet i podnošenjem izmjena ili prijenosom odgovornosti za status lijeka za rijetke bolesti s Komisije na EMA-u. Drugo, postojat će poboljšana koordinacija europske regulatorne mreže za lijekove, na primjer u pogledu rada raznih odbora EMA-e i interakcija s povezanim regulatornim okvirima. Očekuje se da će daljnji doprinosi smanjenju troškova poduzeća i uprava proizaći iz prilagodbi kako bi se uzeli u obzir novi koncepti kao što su adaptivna klinička ispitivanja, mehanizam djelovanja lijeka, uporaba dokaza iz prakse i nove uporabe zdravstvenih podataka unutar regulatornog okvira.

Poboljšanom digitalizacijom olakšat će se integracija regulatornih sustava i platformi u cijelom EU-u i podržati ponovna uporaba podataka te se očekuje da će se zahvaljujući njoj s vremenom smanjiti troškovi uprava (iako na početku može stvoriti jednokratne troškove). Na primjer, dionici iz industrije ostvarit će uštede elektroničkim podnošenjem informacija Europskoj agenciji za lijekove i nadležnim tijelima država članica. Nadalje, predviđena uporaba elektroničkih informacija o lijeku (umjesto papirnatih uputa) isto bi trebala dovesti do smanjenja administrativnih troškova.

Očekuje se da će MSP-ovi i nekomercijalni subjekti uključeni u razvoj lijekova naročito imati koristi od predviđenog pojednostavnjenja postupaka, šire uporabe elektroničkih procesa i smanjenja administrativnog opterećenja. Prijedlogom se ujedno nastoji optimizirati regulatorna potpora (npr. znanstveni savjeti) MSP-ovima i nekomercijalnim organizacijama, što bi dovelo do dodatnih smanjenja administrativnih troškova za te strane.

Općenito se očekuje da će se predviđenim mjerama za pojednostavnjenje i smanjenje opterećenja smanjiti troškovi poduzeća na temelju pristupa „jedan za jedan”. Naročito se očekuje da će predloženi postupci za racionalizaciju i pojačana potpora dovesti do ušteda za farmaceutsku industriju EU-a.

- **Temeljna prava**

Prijedlog pridonosi postizanju visoke razine zaštite zdravlja ljudi i stoga je u skladu s člankom 35. Povelje Europske unije o temeljnim pravima.

4. UTJECAJ NA PRORAČUN

Utjecaj na proračun utvrđen je u zakonodavnom financijskom izvještaju priloženom prijedlogu.

Utjecaj na proračun uglavnom je povezan s dodatnim zadaćama koje treba izvršiti Europska agencija za lijekove u smislu pružanja znanstvene, administrativne i informatičke podrške u sljedećim glavnim područjima:

- pojačanoj znanstvenoj i regulatornoj potpori prije izdavanja odobrenja za stavljanje u promet,

- odlučivanju o statusu lijeka za rijetke bolesti i upravljanju Unijinim registrom lijekova uvrštenih u skupinu lijekova za rijetke bolesti,
- procjeni i certifikaciji glavne dokumentacije o djelatnoj tvari,
- inspekcijskim kapacitetima za inspekcije u trećim zemljama i potpori državama članicama,
- jačanju procjene rizika za okoliš,
- upravljanju nestašicama i sigurnosti opskrbe.

5. DRUGI ELEMENTI

• **Planovi provedbe i mehanizmi praćenja, evaluacije i izvješćivanja**

Razvoj novih lijekova može biti dugotrajan proces koji traje i do 10–15 godina. Stoga poticaji i nagrade imaju utjecaj mnogo godina nakon datuma odobrenja za stavljanje u promet. Korist za pacijente isto je potrebno izmjeriti u razdoblju od najmanje 5–10 godina nakon što se lijek odobri. Komisija namjerava pratiti relevantne parametre koji omogućuju procjenu napretka predloženih mjera kako bi se postigli njihovi ciljevi. Većina pokazatelja već se prikuplja na razini EMA-e. Nadalje, Odbor za farmaceutiku³⁵ poslužit će kao forum za raspravljanje o pitanjima povezanima s prenošenjem u nacionalno pravo i praćenje napretka. Komisija će redovito izvješćivati o praćenju. Značajna evaluacija rezultata revidiranog zakonodavstva može se predvidjeti tek po isteku najmanje 15 godina od početka njegove primjene.

• **Detaljno obrazloženje posebnih odredaba prijedloga**

Predložena revizija zakonodavstva o lijekovima sastoji se od prijedloga nove uredbe i prijedloga nove direktive (vidjeti prethodni odjeljak „Dosljednost s postojećim odredbama politike u tom području”), kojima će se obuhvatiti i lijekovi za rijetke bolesti i lijekovi za pedijatrijsku upotrebu. Odredbe o lijekovima za rijetke bolesti uključene su u predloženu uredbu. Kad je riječ o lijekovima za pedijatrijsku primjenu, postupovni zahtjevi primjenjivi na te lijekove prvenstveno su uključeni u predloženu uredbu, dok je opći okvir za odobravanje i nagrađivanje tih lijekova uključen u novu direktivu. Glavna područja revizije u okviru predložene nove direktive navedena su u obrazloženju priloženog prijedloga direktive.

Predložena uredba uključuje sljedeća glavna područja revizije:

Promicanje inovacija i pristupa cjenovno pristupačnim lijekovima te stvaranje uravnoteženog farmaceutskog ekosustava

Kako bi se omogućile inovacije i promicala konkurentnost farmaceutske industrije EU-a, pogotovo malih i srednjih poduzeća, odredbe predložene uredbe djeluju u sinergiji s odredbama predložene direktive.

U tom se pogledu predlaže uravnoteženi sustav poticaja. Sustavom se nagrađuju inovacije, osobito u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba, a inovacije dopiru do pacijenata i u cijelom EU-u poboljšava se pristup lijekovima, među ostalim lijekovima za rijetke bolesti. Kako bi regulatorni sustav postao učinkovitiji i poticajniji za inovacije, predložene su mjere za pojednostavnjenje i racionalizaciju

³⁵ Odluka Vijeća od 20. svibnja 1975. o osnivanju Odbora za farmaceutiku (75/320/EEZ).

postupaka i stvaranje prilagodljivog okvira otpornog na buduće promjene (vidjeti mjere predložene u odjeljku „Smanjenje regulatornog opterećenja i osiguravanje fleksibilnog regulatornog okvira za potporu inovacijama i konkurentnosti” u nastavku i u predloženoj direktivi).

Prilagodba duljine isključivog prava stavljanja u promet lijekova za rijetke bolesti

Predloženom uredbom nastavljaju se pružati mjere za promicanje istraživanja, razvoja i odobravanja lijekova kako bi se odgovorilo na nezadovoljene medicinske potrebe ljudi s rijetkim bolestima te je ona više usmjerena na ta područja velikih nezadovoljenih medicinskih potreba, u kojima je istraživanje najpotrebnije a ulaganje rizičnije. U uredbi su navedeni kriteriji za utvrđivanje lijekova kojima se odgovara na velike nezadovoljene medicinske potrebe. Utvrđeno je trajanje isključivog prava stavljanja u promet od [devet] godina, osim za i. lijekove za rijetke bolesti kojima se odgovara na velike nezadovoljene medicinske potrebe, za koje će to razdoblje iznositi [deset] godina, i ii. lijekove za rijetke bolesti s provjerenom uporabom, za koje će se odobriti [pet] godina isključivog prava stavljanja u promet. Može se odobriti dodatno [jednogodišnje] produljenje isključivog prava stavljanja u promet na temelju pristupa pacijenata lijekovima u svim relevantnim državama članicama.

Kako bi se nastavio podupirati daljnji razvoj već odobrenog lijeka za rijetku bolest i pritom izbjeglo produljivanje trajanja patenta, prve dvije nove indikacije lijeka za rijetku bolest nagradit će se [jednom] godinom isključivog prava za svaku indikaciju. Produljenje će se odnositi na čitav lijek.

Stoga će se prilagođavanjem trajanja isključivog prava stavljanja u promet, uz zadržavanje velike konkurentnosti sustava nagrađivanja lijekova za rijetke bolesti u usporedbi s drugim regijama, bolje nagraditi lijekovi namijenjeni bolestima za koje nije dostupno liječenje ili lijekovi koji će dovesti do iznimnog napretka u liječenju. Nadalje, novim sustavom promicat će se i brže tržišno natjecanje generičkih/biosličnih lijekova te tako poboljšati cjenovna pristupačnost i pristup pacijenata lijekovima za rijetke bolesti.

Planovi pedijatrijskog istraživanja za lijekove za djecu na temelju mehanizma djelovanja lijeka

Trenutačno se obveza provođenja plana pedijatrijskog istraživanja za studije koje uključuju djecu ukida u određenim situacijama, na primjer kad je lijek za odrasle namijenjen bolesti koja ne postoji kod djece. Međutim, u određenim slučajevima predmetna molekula zbog svojeg molekularnog mehanizma djelovanja može biti učinkovita protiv bolesti u djece koja je različita od one za koju je prvotno namijenjena za primjenu kod odraslih.

Prijedlogom se predviđa da će se u tim slučajevima lijek trebati istraživati i za primjenu kod djece. Zahvaljujući tom zahtjevu očekuje se povećanje broja lijekova koji se na odgovarajući način istražuju za primjenu kod djece, ali i promicanje inovacija i istraživanja.

Mjere povezane s antimikrobicima

Kako bi se promicao razvoj prioriternih antimikrobika s pomoću kojih se može suzbiti antimikrobna rezistencija, uvode se prenosivi vaučeri za zaštitu podataka. U tu svrhu utvrđuju se strogi kriteriji za definiranje kategorija prioriternih antimikrobika za koje se može dobiti vaučer.

Na temelju takvog vaučera subjektu koji razvija prioritetni antimikrobik odobrit će se dodatna godina regulatorne zaštite podataka, koju može upotrijebiti za bilo koji proizvod iz vlastitog portfelja proizvoda ili ga prodati drugom nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

Broj vaučera bit će ograničen na najviše 10 u razdoblju od 15 godina. Osigurat će se transparentnost u vezi s bilo kojim doprinosom troškovima istraživanja i razvoja prioritetnih antimikrobika. Strogi uvjeti uvode se i za prijenos i uporabu vaučera za produljenje razdoblja zaštite podataka drugog lijeka u određenom razdoblju kako bi se osigurala predvidljivost za konkurentne lijekove, uključujući generičke i bioslične lijekove.

Kriteriji prihvatljivosti i valjanost vaučera povezani su i s obvezama isporuke prioritetnog antimikrobika u EU-u. Predlaže se razdoblje vremenskog ograničenja valjanosti od 15 godina, po čijem isteku Parlament i Vijeće mogu odlučiti nastaviti ili preispitati mjeru, nakon prijedloga Komisije, na temelju iskustva stečenog u tom razdoblju.

Mjere za razboritu uporabu antimikrobika iziskuju da antimikrobici dobiju status lijeka za koji je potreban liječnički recept u EU-u. Nositelji odobrenja za stavljanje antimikrobika u promet moraju razviti plan upravljanja za antimikrobnu rezistenciju koji uključuje informacije o mjerama za ublažavanje rizika, praćenju i prijavljivanju otpornosti na lijek.

Sudbina antimikrobika u okolišu, među ostalim tijekom njegove proizvodnje i zbrinjavanja, postaje čimbenik koji je potrebno procijeniti u procjeni rizika za okoliš. Prijedlogom se jačaju njezine odredbe o veličinama pakiranja, obrazovnim mjerama i pravilnom zbrinjavanju antimikrobika koji nisu iskorišteni ili kojima je istekao rok valjanosti.

Pojačana znanstvena i regulatorna potpora prije izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Pojačat će se znanstvena i regulatorna potpora Europske agencije za lijekove, posebno za subjekte koji razvijaju lijekove kojima se odgovara na nezadovoljene medicinske potrebe, npr. nastavno na iskustvo stečeno u programu PRIME i postupke korištene tijekom pandemije bolesti COVID-19, kao što je pregled podataka u fazama. Pružit će se poboljšani pravni okvir za takvu znanstvenu potporu i ubrzanu procjenu i odobravanje lijekova koji omogućuju izniman terapijski napredak u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba, među ostalim lijekova za rijetke bolesti, a posebno za velike nezadovoljene medicinske potrebe.

Mala i srednja poduzeća i neprofitni subjekti imat će koristi od namjenskog programa potpore koji čine regulatorna, postupovna i administrativna potpora te koji će uključivati i smanjenje, odgodu ili izuzeće od naknada. Osim toga, uredbom se olakšava prenošenje pouzdanih rezultata istraživanja, koja provode neprofitni subjekti, na oznaku, čime se omogućuju nove obećavajuće terapijske indikacije lijekova koji nisu zaštićeni patentom za nezadovoljene medicinske potrebe.

Nadalje, Europska agencija za lijekove moći će dati znanstvene savjete subjektima koji razvijaju lijekove usporedno sa znanstvenim savjetima koje daju nacionalna tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija u skladu s Uredbom o procjeni zdravstvenih tehnologija ili stručne skupine u skladu s Uredbom o medicinskim proizvodima. Europska agencija za lijekove moći će se savjetovati i s drugim

relevantnim tijelima država članica (npr. tijelima koja su stručna za klinička ispitivanja) u svojim aktivnostima davanja znanstvenih savjeta.

Te su mjere osmišljene da pomognu subjektima koji razvijaju lijekove da dobiju kliničke dokaze koji ispunjavaju potrebe raznih tijela duž životnog ciklusa lijekova, poštujući pritom različite nadležnosti predmetnih pravnih okvira.

Osim toga, Europska agencija za lijekove moći će dati znanstvena mišljenja povezana s klasifikacijom proizvoda i tako savjetovati subjekte koji razvijaju nove lijekove i regulatorna tijela o tome je li određen proizvod koji se razvija lijek.

Naposljetku, Europska agencija za lijekove koordinirat će mehanizam za savjetovanje javnih tijela koja su aktivna duž životnog ciklusa lijeka kako bi se promicalo dijeljenje informacija i objedinjavanje znanja o općim pitanjima znanstvene ili tehničke naravi koja su relevantna za razvoj, ocjenjivanje i dostupnost lijekova.

Privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet

Tijekom izvanrednog stanja u području javnog zdravlja od iznimnog je interesa za EU da se što prije mogu razviti i unutar EU-a biti dostupni sigurni i djelotvorni lijekovi. Pritom su ključni prilagodljivi, brzi i pojednostavnjeni postupci. Na razini EU-a već postoji niz mjera za olakšavanje, podupiranje i ubrzavanje razvoja i odobravanja stavljanja u promet lijekova i cjepiva tijekom izvanrednog stanja u području javnog zdravlja.

Predloženom uredbom uvodi se mogućnost dodjeljivanja privremenih odobrenja za hitno stavljanje u promet kako bi se odgovorilo na izvanredna stanja u području javnog zdravlja. Takva odobrenja trebalo bi dodijeliti pod uvjetom da koriste trenutne dostupnosti predmetnog lijeka na tržištu, s obzirom na okolnosti izvanrednog stanja u području javnog zdravlja, nadmašuje rizik svojstven činjenici da možda još nisu dostupni dodatni sveobuhvatni podaci o kakvoći te neklinički i klinički podaci (iako bi se oni i dalje trebali zahtijevati u kasnijoj fazi).

Poboljšanje sigurnosti opskrbe lijekovima

Rješavanje problema nestašica lijekova

U prijedlogu se utvrđuje okvir za aktivnosti koje države članice i Agencija trebaju provesti kako bi se poboljšao kapacitet EU-a za učinkovito i koordinirano reagiranje radi potpore upravljanju nestašicama lijekova i sigurnosti opskrbe građana EU-a lijekovima, posebno kritičnim lijekovima, u svakom trenutku. Na odredbe za jačanje sigurnosti opskrbe lijekovima u EU-u djelomično je utjecao strukturirani dijalog s dionicima i između dionika u lancu vrijednosti proizvodnje lijekova i javnih tijela.

Ovaj prijedlog nadopunjuje i njime se razrađuju temeljne zadaće koje su već dodijeljene Agenciji u proširenju njezina mandata (Uredba (EU) 2022/123) koje je uvedeno u sklopu cjelovite zdravstvene intervencije EU-a zbog pandemije bolesti COVID-19 i poboljšanog okvira za upravljanje kriznim situacijama. Njime se ujedno nadopunjuje misija Tijela za pripravnost i odgovor na zdravstvene krize (HERA) kako bi se osigurala dostupnost medicinskih protumjera u pripremi na zdravstvene krize i tijekom njih.

Kapacitet EMA-e za inspekciju lokacija koje se nalaze u zemljama izvan EU-a

Postoje očite poteškoće povezane s inspekcijskim kapacitetom i sposobnošću u mreži EU-a, a ti su se nedostaci dodatno pogoršali zbog pandemije bolesti COVID-19. U

nekim slučajevima nedostatak resursa doveo je do odgode inspekcija od interesa EU-a. Potrebna su rješenja za promicanje i podršku dodatnom inspekcijskom kapacitetu i jačanje inspekcijske sposobnosti kako bi se poboljšao nadzor usklađenosti mjesta proizvodnje izvan EU-a s dobrom praksom. Promjene pravnog okvira omogućit će Europskoj agenciji za lijekove potreban autoritet i stručnost za izvršavanje određenih inspekcija od interesa EU-a i u hitnim situacijama te kad su potrebni specifični kapacitet i stručnost.

Zajednički program revizije

Kako bi se održala jednaka i usklađena provedba zakonodavstva EU-a o dobroj proizvođačkoj, kliničkoj i distribucijskoj praksi te odgovarajućim provedbenim aktivnostima, novim pravnim okvirima uspostavlja se, u okviru EMA-e, Zajednički program revizije (ZAP) kako bi se osiguralo da inspektorati država članica podliježu redovitim revizijama koje provode druge države članice.

Nadalje, zajednički program revizije bit će ključan resurs za sporazume o uzajamnom priznavanju i druge međunarodne sporazume jer pruža dokaze o regulatornom sustavu za lijekove zasnovanom na mreži agencija EU-a koje djeluju u skladu s dosljednim standardima najbolje prakse.

Smanjenje regulatornog opterećenja i osiguravanje fleksibilnog regulatornog okvira za potporu inovacijama i konkurentnosti

Poboljšana struktura i upravljanje EMA-e i regulatorne mreže

Prilagodljivost europskog regulatornog sustava ključna je komponenta za privlačenje podnositelja zahtjeva i subjekata koji razvijaju lijekove, od generičkih i biosličnih do najsuvremenijih lijekova. Evaluacija i procjena lijekova u EU-u oslanja se na EMA-u, nadležna tijela država članica i njihove stručnjake koji su prisutni u znanstvenim odborima EMA-e.

I znanstveni odbori EMA-e i nadležna tijela država članica suočavaju se sa sve većim brojem postupaka, za koje su potrebni dodatni resursi kako bi se osiguralo da su izvjestitelji i procjenitelji i dalje dostupni za provođenje procjene u odgovarajućem roku. Osim toga, javljaju se novi izazovi u vezi s procjenom inovativnih i složenih lijekova. Ograničenja kapaciteta koja su zabilježena tijekom pandemije bolesti COVID-19 mogu postati učestalija.

Stoga je presudno nastaviti optimizirati funkcioniranje i učinkovitost regulatornog sustava. U tom je pogledu potrebno izbjeći udvostručavanje rada i postupcima bi trebalo upravljati na najučinkovitiji način.

Međutim, trenutačna struktura EMA-e znači da je u nekim slučajevima u procjenu jednog lijeka uključeno i do pet znanstvenih odbora. Stoga se struktura znanstvenih odbora EMA-e pojednostavnjuje i svodi na dva glavna odbora: Odbor za lijekove za humanu primjenu (CHMP) i Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) kao glavni odbor za sigurnost.

Stručnost Odbora za naprednu terapiju (CAT), Odbora za lijekove za rijetke bolesti (COMP), Odbora za lijekove za pedijatrijsku primjenu (PDCO) i Odbora za biljne lijekove (HMPC) zadržat će se i reorganizirati u obliku radnih skupina i skupine stručnjaka koji će davati doprinos CHMP-u, PRAC-u i koordinacijskoj skupini za uzajamno priznavanje i decentralizirane postupke za lijekove za humanu primjenu (CMDh).

CHMP i PRAC sačinjavat će, kao i sad, stručnjaci iz svih država članica, a glas pacijenata ojačat će se u CHMP-u tako što će se prvi put imenovati predstavnici pacijenata u tom odboru.

Radne skupine podržavat će rad odbora i uglavnom će se sastojati od stručnjaka koje imenuju države članice na temelju njihove stručnosti i od vanjskih stručnjaka. Time će se osigurati neprekinuta veza između stručnjaka u nadležnim tijelima država članica i EMA-e. Model izvjestitelja ostaje nepromijenjen.

Osim osnivanja posebnih radnih skupina koje zastupaju pacijente i zdravstvene djelatnike, povećat će se zastupljenost pacijenata i zdravstvenih djelatnika sa stručnim znanjem u svim područjima, uključujući rijetke i pedijatrijske bolesti, u CHMP-u i PRAC-u.

Očekuje se da će se zahvaljujući toj pojednostavnjenoj strukturi osloboditi resursi kako bi se mreža usredotočila na nove aktivnosti, posebno kad je riječ o ranoj znanstvenoj potpori za obećavajuće lijekove i prenamjeni lijekova, i aktivnosti povezane s pristupom odobravanju lijekova koji se u većoj mjeri temelji na životnom ciklusu.

Osigurat će se mogućnosti za osposobljavanje kako bi sve države članice razvile stručno znanje u novim područjima znanosti i tehnologije i tako mogle aktivno pridonositi radu regulatorne mreže na procjeni i praćenju lijekova, među ostalim najsuvremenijih inovativnih i složenih lijekova.

Odgovornost za donošenje odluka o statusu lijeka za rijetke bolesti prenijet će se s Komisije na Agenciju kako bi se povećale djelotvornost i učinkovitost postupka.

Ostale mjere za pojednostavnjenje, racionalizaciju i prilagođavanje radi otpornosti na buduće promjene

Smanjenje regulatornog opterećenja olakšat će se mjerama za pojednostavnjenje regulatornih postupaka i povećanje digitalizacije, među ostalim odredbama o elektroničkom podnošenju zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i elektroničkim informacijama o lijeku za odobrene lijekove.

Mjere za smanjenje regulatornog opterećenja uključuju ukidanje obnove i klauzule o vremenskom ograničenju valjanosti. Pojednostavnjenjem strukture znanstvenih odbora EMA-e ujedno bi se trebalo smanjiti regulatorno opterećenje poduzeća i pojednostavniti njihova interakcija s EMA-om.

Posebnu korist od smanjenja administrativnog opterećenja zahvaljujući mjerama za pojednostavnjenje i digitalizaciju imat će mala i srednja poduzeća i neprofitni subjekti uključeni u razvoj lijekova. Osim toga, niz mjera pridonijet će tome da se zajamči da će se regulatorni okvir moći nositi s novim kretanjima u znanosti. To uključuje odredbe koje se odnose na prilagođena klinička ispitivanja, uporabu stvarnih dokaza iz prakse, sekundarnu uporabu zdravstvenih podataka i regulatorna sigurna testna okruženja.

Regulatorno sigurno testno okruženje može se u određenim uvjetima povezati s prilagođenim okvirom, koji je usklađen sa značajkama ili metodama svojstvenima određenim, osobito novim lijekovima, a da se pritom ne smanje visoki standardi kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti. Mjere za prilagođene okvire predviđene su u predloženoj direktivi.

Raznim mjerama u predloženoj uredbi i direktivi čiji je cilj pojednostavnjenje radi potpore inovacijama, otpornost na buduće promjene i smanjenje regulatornog opterećenja zajedno će se ojačati konkurentnost farmaceutskog sektora.

Evolucijski i pojednostavnjeni planovi pedijatrijskog istraživanja

Nužnost da se EMA-i u vrlo ranoj fazi podnese i s njom dogovori cjeloviti plan kliničkog razvoja za studije koje uključuju djecu predstavlja problem kod određene vrste razvoja lijekova za pedijatrijsku primjenu. U određenim slučajevima to obvezuje subjekte koji razvijaju lijekove da donesu pretpostavke o očekivanim rezultatima.

To dovodi do potrebe da se plan pedijatrijskog istraživanja poslije izmijeni (npr. ako molekula nikad prije nije upotrijebljena). U okviru koncepta evolucijskog plana pedijatrijskog istraživanja za određene vrste razvoja, na primjer molekula koje se prvi put upotrebljavaju kod ljudi, uvest će se mogućnost da se najprije predstavi visokorazrađeni plan kliničkog razvoja.

EMA će se složiti s time da se plan razvoja dovrši i da se u točno određenim fazama razvoja podnesu nove informacije. Tako će se smanjiti administrativno opterećenje i, prema potrebi, stvoriti prilagodljiviji sustav planova pedijatrijskog istraživanja.

Prijedlog

UREDBE EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA

o utvrđivanju postupaka Unije za odobravanje i nadzor lijekova za humanu primjenu, o utvrđivanju pravila o Europskoj agenciji za lijekove te o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1394/2007 i Uredbe (EU) br. 536/2014 i stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 726/2004, Uredbe (EZ) br. 141/2000 i Uredbe (EZ) br. 1901/2006

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKI PARLAMENT I VIJEĆE EUROPSKE UNIJE,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije, a posebno njegov članak 114. i članak 168. stavak 4. točku (c),

uzimajući u obzir prijedlog Europske komisije,

nakon prosljeđivanja nacрта zakonodavnog akta nacionalnim parlamentima,

uzimajući u obzir mišljenje Europskoga gospodarskog i socijalnog odbora¹,

uzimajući u obzir mišljenje Odbora regija²,

u skladu s redovnim zakonodavnim postupkom,

budući da:

- (1) Farmaceutski okvir Unije omogućio je odobravanje sigurnih, djelotvornih i visokokvalitetnih lijekova u Uniji, čime se doprinosi visokoj razini zaštite javnog zdravlja i neometanom funkcioniranju unutarnjeg tržišta tih proizvoda.
- (2) Farmaceutska strategija za Europu označila je prekretnicu uključivanjem dodatnih ključnih ciljeva i stvaranjem modernog okvira koji pacijentima i zdravstvenim sustavima omogućuje pristup inovativnim i prokušanim lijekovima po pristupačnim cijenama uz istodobno osiguravanje sigurnosti opskrbe i odgovaranje na problem utjecaja na okoliš.
- (3) Rješavanje problema nejednakog pristupa pacijenata lijekovima postalo je glavni prioritet farmaceutske strategije za Europu, kako su istaknuli Vijeće i Europski parlament. Države članice traže da se revidiraju mehanizmi i uvedu poticaji za razvoj lijekova uzimajući u obzir razinu nezadovoljene medicinske potrebe te da se istodobno zajamči pristup i dostupnost lijekova pacijentima u svim državama članicama.
- (4) Ranijim izmjenama zakonodavstva Unije o lijekovima nastojalo se olakšati pristup lijekovima uvođenjem ubrzanog postupka ocjene zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili omogućavanjem uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet za lijekove koji odgovaraju na nezadovoljenu medicinsku potrebu. Tim je mjerama ubrzano odobravanje inovativnih i obećavajućih terapija, međutim, ti lijekovi ne

¹ SL C , , str. .

² SL C , , str. .

dopiru uvijek do pacijenata i još uvijek nisu svim pacijentima u Uniji jednako dostupni.

- (5) Pandemija bolesti COVID-19 u prvi je plan stavila kritična pitanja koja zahtijevaju reformu okvira Unije o lijekovima kako bi se ojačala njegova otpornost i osiguralo da u svim okolnostima služi građanima.
- (6) Radi jasnoće, Uredbu (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća³ potrebno je zamijeniti novom uredbom.
- (7) Veterinarski lijekovi regulirani su Uredbom (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća⁴. Ti su lijekovi izvan područja primjene ove Uredbe, iako se određene odredbe ove Uredbe koje se odnose na upravljanje i opće zadaće Agencije primjenjuju i na te lijekove. Posebne zadaće Agencije u pogledu veterinarskih lijekova utvrđene su u Uredbi 2019/6 i Uredbi 470/2009 Europskog parlamenta i Vijeća⁵.
- (8) Područje primjene centraliziranog postupka odobravanja lijekova prilagođeno je stvarnom stanju na tržištu i tehnološkom razvoju te potrebi da se za određene kategorije lijekova provodi centralizirano ocjenjivanje. Na temelju izvješća Komisije⁶ o stečenom iskustvu pokazalo se da je nužno poboljšati provedbu postupaka za izdavanje odobrenja za stavljanje lijekova u promet u Uniji te izmijeniti određene administrativne aspekte Europske agencije za lijekove. Osim toga, regulatorni bi okvir trebalo prilagoditi trenutačnim uvjetima na tržištu i gospodarskoj stvarnosti te istodobno i dalje jamčiti visoku razinu zaštite javnog zdravlja i okoliša. U zaključcima tog izvješća traži se da se određeni operativni postupci isprave i prilagode kako bi se u obzir uzeo znanstveni i tehnološki napredak. Iz izvješća također proizlazi da bi trebalo zadržati postojeća opća načela koja uređuju izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku („centralizirani postupak”).
- (9) U pogledu područja primjene ove Uredbe, odobravanje antimikrobika u načelu je u interesu zdravlja pacijenata na razini Unije te bi stoga trebalo omogućiti njihovo odobravanje na razini Unije.
- (10) Radi održavanja visoke razine znanstvene ocjene u slučaju novih lijekova i lijekova koji će koristiti cjelokupnom stanovništvu Unije, centralizirani postupak trebao bi biti obvezan za lijekove visoke tehnologije, posebno za lijekove koji su rezultat biotehnoloških postupaka, prioritetne antimikrobike, lijekove za rijetke bolesti, lijekove za pedijatrijsku primjenu te sve lijekove koji sadržavaju djelatnu tvar koja nije odobrena prije zadnje važne izmjene područja primjene centraliziranog postupka 2004. godine.

³ Uredba (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka Unije za odobravanje primjene i nadzor nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj medicini te uspostavi Europske agencije za lijekove (SL L 136, 30.4.2004., str. 1.).

⁴ Uredba (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća od 11. prosinca 2018. o veterinarsko-medicinskim proizvodima i stavljanju izvan snage Direktive 2001/82/EZ (SL L 4, 7.1.2019., str. 43.).

⁵ Uredba (EZ) br. 470/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o propisivanju postupaka Zajednice za određivanje najvećih dopuštenih količina rezidua farmakološki djelatnih tvari u hrani životinjskog podrijetla, o stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EEZ) br. 2377/90 i o izmjeni Direktive 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća i Uredbe (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 152, 16.6.2009., str. 1.).

⁶ Izvješće Komisije Europskom parlamentu i Vijeću o iskustvu stečenom u postupcima odobravanja i nadziranja lijekova za humanu uporabu u skladu sa zahtjevima utvrđenima u zakonodavstvu EU-a o lijekovima za humanu uporabu, COM(2021) 497 final.

- (11) U slučaju lijekova za humanu primjenu također bi trebalo predvidjeti mogućnost provođenja centraliziranog postupka ako primjena jednog postupka stvara dodanu vrijednost za pacijenta. Centralizirani postupak trebao bi biti dostupan kao opcija za lijekove koji ne pripadaju kategorijama lijekova koje odobrava Unija, ali predstavljaju terapijsku inovaciju. Primjereno je omogućiti pristup tom postupku i za lijekove koji, iako nisu inovativni, mogu biti od koristi za društvo ili pacijente, uključujući pedijatrijske pacijente, ako se od početka odobre na razini Unije, kao što su određeni lijekovi koji se mogu izdavati bez liječničkog recepta. Ta se mogućnost može proširiti i na generičke i bioslične lijekove koje je odobrila Unija, pod uvjetom da se time ni na koji način ne narušavaju usklađenje postignuto pri ocjeni referentnog lijeka ili rezultati te ocjene. Istodobno, kako bi se osigurala široka dostupnost generičkih lijekova, nadležna tijela država članica te lijekove mogu odobriti u svakom slučaju, čak i ako se temelje na referentnom lijeku koji je odobren centraliziranim postupkom.
- (12) Strukturu i funkcioniranje različitih tijela koja čine Agenciju trebalo bi urediti tako da se vodi računa o potrebi stalne obnove znanstvene stručnosti, potrebi za suradnjom između Unije i nacionalnih tijela i potrebi za odgovarajućim sudjelovanjem civilnog društva te o budućem proširenju Unije. Različita tijela Agencije trebala bi uspostaviti i razvijati odgovarajuće veze s dotičnim stranama, a posebno s predstavnicima pacijenata i zdravstvenih djelatnika.
- (13) Glavna zadaća Agencije trebala bi biti pružanje najboljih mogućih znanstvenih mišljenja institucijama Unije i državama članicama kako bi mogle koristiti ovlaštenja za odobravanje i nadzor lijekova koja su im dodijeljena pravnim aktima Unije u području lijekova. Komisija bi odobrenje za stavljanje lijeka u promet trebala izdati tek nakon što Agencija provede jedinstveni postupak znanstvene ocjene u kojem se ocjenjuje kakvoća, sigurnost i djelotvornost lijekova visoke tehnologije, primjenjujući najviše moguće standarde.
- (14) Kako bi se osigurala bliska suradnja Agencije i znanstvenika koji djeluju u državama članicama, sastav Upravnog odbora trebao bi biti takav da jamči aktivnu uključenost nadležnih tijela država članica u opće upravljanje Unijim sustavom odobravanja lijekova.
- (15) Proračun Agencije trebao bi se sastojati od naknada i pristojbi koje plaća privatni sektor, od doprinosa iz proračuna Unije za provedbu politika Unije te doprinosa koje plaćaju treće zemlje.
- (16) Isključivu nadležnost za pripremu mišljenja Agencije o svim pitanjima koja se odnose na lijekove za humanu primjenu trebalo bi dodijeliti Odboru za lijekove za humanu primjenu.
- (17) Osnivanje Agencije Uredbom Vijeća (EEZ) br. 2309/93⁷, koja je zamijenjena Uredbom (EZ) br. 726/2004, omogućilo je jačanje znanstvene ocjene i praćenja lijekova u Uniji, posebno putem njezinih znanstvenih tijela i odbora za koje nadležna tijela država članica osiguravaju stručnjake i stručno znanje, čime se jamči visoka kvaliteta i neovisnost ocjene. Ovom se Uredbom ne osniva nova Agencija. Agencija koja se spominje u ovoj Uredbi Agencija je koja je osnovana Uredbom (EZ) br. 726/2004.

⁷ Uredba Vijeća (EEZ) br. 1647/2003 od 18. lipnja 2003. o izmjeni Uredbe (EEZ) br. 2309/93 o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje i nadzor lijekova za humanu i veterinarsku primjenu te osnivanju Europske agencije za ocjenu lijekova (SL L 245, 29.9.2003., str. 19.).

- (18) Područje djelovanja znanstvenih odbora trebalo bi proširiti, a njihove metode djelovanja i sastav modernizirati. U tom je smislu važno osigurati zastupljenost pacijenata i zdravstvenih djelatnika u Odboru za lijekove za humanu primjenu jer je to glavni ocjenjivački odbor Agencije za lijekove za humanu primjenu.
- (19) Znanstveni savjet budućim podnositeljima zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebao bi biti šire dostupan i detaljniji. Osim toga, trebalo bi uspostaviti strukture koje omogućuju razvoj savjetovanja poduzeća, a posebno malih i srednjih poduzeća (MSP-ovi).
- (20) Za obećavajuće lijekove koji imaju potencijal u velikoj mjeri ispuniti nezadovoljene medicinske potrebe pacijenata trebalo bi osigurati ranu i pojačanu znanstvenu potporu. Takva će potpora u konačnici pacijentima omogućiti najbrži mogući pristup novim terapijama.
- (21) Kako bi se omogućilo pružanje informativnijeg savjeta i razmjena informacija među različitim tijelima, znanstveni savjet koji pruža Agencija u nekim bi se slučajevima trebao pružati usporedno sa znanstvenim savjetom koji pružaju druga tijela. To bi se trebalo odnositi na zajedničko znanstveno savjetovanje koje provodi Koordinacijska skupina država članica za procjenu zdravstvenih tehnologija predviđena Uredbom (EU) 2021/2282 Europskog parlamenta i Vijeća⁸ i, ako je riječ o lijekovima koji uključuju medicinski proizvod, savjetovanje stručnih skupina kako su opisane u članku 106. Uredbe (EU) br. 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća⁹. Ako su na temelju drugih relevantnih pravnih akata Unije uspostavljeni mehanizmi usporednog znanstvenog savjetovanja, trebao bi se primjenjivati sličan mehanizam.
- (22) Također je potrebno ojačati ulogu znanstvenih odbora kako bi Agencija mogla aktivno sudjelovati u međunarodnom znanstvenom dijalogu i razvijati određene aktivnosti koje će biti potrebne, posebno u pogledu međunarodnog znanstvenog usklađivanja i tehničke suradnje sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom.
- (23) Nadalje, radi veće pravne sigurnosti, ne dovodeći u pitanje odredbe Uredbe (EU) 2019/6, koje se i dalje primjenjuju na veterinarske lijekove, potrebno je utvrditi odgovornosti u pogledu pravila o transparentnosti rada Agencije, odrediti određene uvjete za stavljanje u promet lijekova koje je odobrila Unija, dodijeliti Agenciji ovlasti za praćenje distribucije lijekova koje je odobrila Unija, obavljanje inspekcija u trećim zemljama u suradnji s državama članicama i određivanje sankcija i postupaka za provedbu tih sankcija u slučaju povreda odredaba ove Uredbe i uvjeta sadržanih u odobrenjima za stavljanje u promet koja su izdana u skladu s postupcima koje je uspostavila.
- (24) Agencija bi posebno trebala imati ovlaštenje i kapacitete za provođenje inspekcija ako je to u interesu Unije te ako nadležna tijela država članica zatraže potporu u provedbi svojih zadaća na temelju revidirane Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća¹⁰. Interes Unije može se odnositi na situacije kad, radi osiguravanja bržeg pristupa lijekovima, treba pravodobno riješiti probleme s inspeksijskim kapacitetima

⁸ Uredba (EU) 2021/2282 Europskog parlamenta i Vijeća od 15. prosinca 2021. o procjeni zdravstvenih tehnologija i izmjeni Direktive 2011/24/EU (SL L 458, 22.12.2021., str. 1.).

⁹ Uredba (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o medicinskim proizvodima, o izmjeni Direktive 2001/83/EZ, Uredbe (EZ) br. 178/2002 i Uredbe (EZ) br. 1223/2009 te o stavljanju izvan snage direktiva Vijeća 90/385/EEZ i 93/42/EEZ (SL L 117, 5.5.2017., str. 1.).

¹⁰ Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (SL L 311, 28.11.2001., str. 67.).

na nacionalnoj razini ili ako odgovor na izvanredno stanje u području javnog zdravlja ili događaj velikih razmjera zahtijeva brzo djelovanje. Osiguravanje odgovarajućih inspekcijskih kapaciteta Agencije također će, u interesu Unije, olakšati širenje najbolje prakse, znanja i iskustva te poboljšati nadzor proizvodnje lijekova na globalnoj razini. Agencija nakon primitka zahtjeva nadležnog tijela države članice prema vlastitom nahođenju može odlučiti pružiti potporu inspekcijama na lokacijama koje se nalaze u Uniji ili provesti inspekcije lokacija koje se nalaze u trećim zemljama.

- (25) U određenim slučajevima nedostaci u sustavu nadzora koji provode države članice te nedostaci povezanih aktivnosti izvršenja mogu značajno ugroziti postizanje ciljeva ove Uredbe i revidirane Direktive 2001/83/EZ, što može dovesti i do nastanka rizika za javno zdravlje. Kako bi se uklonili ti nedostaci, trebalo bi osigurati usklađene standarde inspekcije osnivanjem zajedničkog programa revizije unutar Agencije. Tim zajedničkim programom revizije dodatno će se uskladiti i tumačenje dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse na temelju zakonodavnih zahtjeva Unije. Nadalje, njime će se poduprijeti daljnje uzajamno priznavanje ishoda inspekcija između država članica te sa strateškim partnerima. U okviru zajedničkog programa revizije nadležna tijela podliježu redovitim revizijama koje provode druge države članice radi održavanja istovrijednog i usklađenog sustava kvalitete, osiguravanja odgovarajućeg prijenosa relevantne dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse u nacionalno zakonodavstvo te osiguravanja istovjetnosti s drugim inspektoratima EGP-a.
- (26) Unutar Agencije bi trebalo osnovati radnu skupinu za inspekcije koja bi pružala informacije i preporuke o svim pitanjima koja se izravno ili neizravno odnose na dobru proizvođačku praksu i dobru distribucijsku praksu neovisno o postupku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, kroz različite linije izvješćivanja. Ta bi radna skupina posebno trebala biti odgovorna za uspostavu, izradu i cjelokupni nadzor zajedničkog programa revizije.
- (27) Radi poticanja inovacija i razvoja novih lijekova MSP-ova u smislu Preporuke Komisije 2003/361/EZ¹¹ te radi smanjenja troškova stavljanja u promet lijekova za humanu primjenu koji su odobreni prema centraliziranom postupku, tim bi poduzećima trebao biti na raspolaganju Agencijin program potpore.
- (28) Program potpore trebao bi se sastojati od regulatorne, postupovne i administrativne potpore te smanjenja, odgode i izuzeća od naknada. Programom bi trebali biti obuhvaćeni različiti koraci postupaka koji se poduzimaju prije izdavanja odobrenja, kao što su pružanje znanstvenog savjeta, podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet te postupci nakon izdavanja odobrenja.
- (29) Pravni subjekti koji ne obavljaju gospodarsku djelatnost, kao što su sveučilišta, javna tijela, istraživački centri ili neprofitne organizacije, predstavljaju važan izvor inovacija te bi i oni trebali imati koristi od tog programa potpore. Iako bi trebalo omogućiti da se u obzir uzme posebna situacija svakog od tih subjekata na pojedinačnoj osnovi, takva se potpora najbolje može ostvariti putem posebnih programa potpore, uključujući administrativnu potporu te smanjenja, odgodu i izuzeće od naknada.
- (30) Agencija bi trebala biti ovlaštena za davanje znanstvenih preporuka o tome ispunjava li proizvod koji je u postupku razvoja i koji bi mogao biti obuhvaćen obveznim

¹¹ Preporuka Komisije od 6. svibnja 2003. o definiciji mikropoduzeća te malih i srednjih poduzeća (SL L 124, 20.5.2003., str. 36.).

područjem primjene centraliziranog postupka znanstvene kriterije da bude lijek. Takav savjetodavni mehanizam omogućio bi da se u što ranijoj fazi razmotre pitanja povezana sa slučajevima preklapanja s drugim područjima kao što su tvari ljudskog podrijetla, kozmetički proizvodi ili medicinski proizvodi, koji se mogu pojaviti s napretkom znanosti. Kako bi se osiguralo da se u preporukama Agencije uzmu u obzir stajališta istovrijednih savjetodavnih mehanizama iz drugih pravnih okvira, Agencija bi se trebala savjetovati s relevantnim savjetodavnim ili regulatornim tijelima.

- (31) Radi veće transparentnosti znanstvenih ocjena i svih drugih aktivnosti Agencija bi trebala uspostaviti i voditi europski internetski portal za lijekove.
- (32) Iskustvo s funkcioniranjem regulatornog sustava pokazalo je da postojeća struktura Europske agencije za lijekove koju čini više znanstvenih odbora često uzrokuje složenost u postupku znanstvene ocjene među odborima, udvostručivanje posla i neoptimalno korištenje stručnog znanja i resursa. Osim toga, Agencija i nadležna tijela država članica suočavaju se s izazovima povezanim s ograničenim kapacitetima i prikladnim stručnim znanjem koji su potrebni za obradu sve većeg broja postupaka za postojeće lijekove i procjenu novih lijekova, posebno najnaprednijih inovativnih i složenih lijekova.
- (33) Radi optimizacije rada i učinkovitosti regulatornog sustava struktura znanstvenih odbora Agencije pojednostavnjena je te je broj odbora smanjen na dva glavna odbora za lijekove za humanu primjenu: Odbor za lijekove za humanu primjenu (CHMP) i Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC).
- (34) Pojednostavnjenje postupaka ne bi smjelo utjecati na standarde ili kvalitetu znanstvene ocjene lijekova kako bi se zajamčila kakvoća, sigurnost i djelotvornost lijekova. Trebalo bi omogućiti i smanjenje razdoblja znanstvene ocjene s 210 na 180 dana.
- (35) Znanstveni odbori Agencije trebali bi moći prenijeti neke od svojih obveza ocjenjivanja radnim skupinama koje bi trebale biti otvorene stručnjacima iz znanstvenih krugova imenovanima u tu svrhu, pri čemu bi odbori trebali zadržati potpunu odgovornost za znanstvena mišljenja koja izdaju.
- (36) Stručno znanje Odbora za naprednu terapiju (CAT), Odbora za lijekove za rijetke bolesti (COMP), Odbora za lijekove za pedijatrijsku primjenu (PDCO) i Odbora za biljne lijekove (HMPC) zadržava se kroz radne skupine i baze stručnjaka koji se organiziraju prema različitim stručnim domenama i koji pružaju doprinos CHMP-u i PRAC-u. CHMP i PRAC čine stručnjaci iz svih država članica, dok su radne skupine većinom sastavljene od stručnjaka koje imenuju države članice na temelju njihova stručnog znanja te od vanjskih stručnjaka. Model izvjestitelja ostaje nepromijenjen. Osim osnivanja posebnih radnih skupina koje zastupaju pacijente i zdravstvene djelatnike, povećava se zastupljenost pacijenata i zdravstvenih djelatnika sa stručnim znanjem u svim područjima, uključujući rijetke i pedijatrijske bolesti, u CHMP-u i PRAC-u.
- (37) Znanstveni odbori kao što je CAT imali su ključnu ulogu u osiguravanju stručnog znanja i izgradnje kapaciteta u novom tehnološkom području. Međutim, nakon više od 15 godina, lijekovi za naprednu terapiju postali su uobičajeniji. Potpuno integriranje njihove ocjene u rad CHMP-a olakšat će ocjenu lijekova unutar istog terapijskog razreda, neovisno o tehnologiji na kojoj se temelje. Time će se osigurati i da sve biološke lijekove ocjenjuje isti odbor.
- (38) Kako bi se omogućilo pružanje informiranijeg savjeta o zahtjevima za klinička ispitivanja, a time i integriranih savjeta u vezi s razvojem u cilju utvrđivanja budućih

zahtjeva za podacima koje treba dostaviti uz zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, Agencija se može savjetovati s predstavnicima država članica sa stručnim znanjem u području kliničkih ispitivanja. Međutim, u skladu s Uredbom (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća¹², odluke o zahtjevima za klinička ispitivanja trebale bi ostati u okviru nadležnosti država članica.

- (39) Kako bi se omogućilo informiranije donošenje odluka te razmjena informacija i objedinjavanje znanja o općim pitanjima znanstvene ili tehničke prirode koja se odnose na zadaće Agencije u vezi s lijekovima za humanu primjenu, posebno na znanstvene smjernice o nezadovoljenim medicinskim potrebama i ustroju kliničkih ispitivanja ili drugih studija te o prikupljanju dokaza tijekom životnog ciklusa lijekova, Agencija bi trebala imati pristup postupku savjetovanja s nadležnim ili drugim tijelima uključenima u životni ciklus lijekova. Ta tijela mogu biti, ovisno o slučaju, predstavnici mreže ravnatelja agencija za lijekove, koordinacijske i savjetodavne skupine za klinička ispitivanja, koordinacijskog odbora za tvari ljudskog podrijetla, koordinacijske skupine za procjenu zdravstvenih tehnologija, koordinacijske skupine za medicinske proizvode, nacionalnih nadležnih tijela za medicinske proizvode, nacionalnih nadležnih tijela za određivanje cijena i naknadu troškova lijekova, nacionalnih osiguravajućih fondova ili nositelja troškova usluga zdravstvene skrbi. Agencija bi također trebala imati mogućnost proširenja mehanizma savjetovanja na potrošače, pacijente, zdravstvene djelatnike, industriju, udruženja koja zastupaju nositelje troškova te na druge dionike, ovisno o slučaju.
- (40) Države članice trebale bi nadležnim tijelima osigurati odgovarajuća financijska sredstva za obavljanje njihovih zadaća na temelju ove Uredbe i [revidirane Direktive 2001/83/EZ]. Osim toga, u skladu sa Zajedničkom izjavom Europskog parlamenta, Vijeća EU-a i Europske komisije o decentraliziranim agencijama¹³, države članice trebale bi osigurati da nadležna tijela država članica izdvoje odgovarajuća sredstva za potrebe njihova doprinosa radu Agencije, uzimajući u obzir naknadu koju primaju od Agencije na temelju troškova.
- (41) U kontekstu suradnje s međunarodnim organizacijama na podupiranju globalnog javnog zdravlja, važno je iskoristiti znanstvene ocjene koje provodi Unija i poticati oslanjanje regulatornih tijela trećih zemalja na te ocjene na temelju upotrebe potvrda o lijeku za lijekove odobrene u Uniji. Podnositelj zahtjeva može, neovisno ili u okviru zahtjeva na temelju centraliziranog postupka, zatražiti znanstveno mišljenje Agencije za uporabu lijeka na tržištima izvan Unije. Agencija bi pri izdavanju takvih znanstvenih mišljenja trebala surađivati sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom i relevantnim regulatornim i drugim tijelima treće zemlje.
- (42) Agencija u okviru obavljanja svojih zadaća može surađivati s nadležnim tijelima trećih zemalja. Takva regulatorna suradnja trebala bi biti usklađena sa širim gospodarskim odnosima Unije s dotičnom trećom zemljom, uzimajući u obzir relevantne međunarodne sporazume koje je Unija sklopila s tom trećom zemljom.
- (43) U interesu javnog zdravlja, odluke o odobrenju za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku trebale bi se donositi na temelju objektivnih znanstvenih

¹² Uredba (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ (SL L 158, 27.5.2014., str. 1.).

¹³ https://europa.eu/european-union/sites/europaeu/files/docs/body/joint_statement_and_common_approach_2012_en.pdf

kriterija kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti dotičnih lijekova, pritom isključujući gospodarska i druga razmatranja. Međutim, države članice trebale bi imati mogućnost da u iznimnim slučajevima zabrane uporabu lijekova za humanu primjenu na svojem državnom području.

- (44) Kriteriji kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti iz [revidirane Direktive 2001/83/EZ] trebali bi se primjenjivati na lijekove koje Unija odobrava prema centraliziranom postupku. Omjer koristi i rizika svih lijekova procjenjuje se u trenutku njihova stavljanja u promet ili u bilo kojem drugom trenutku koji nadležno tijelo smatra prikladnim.
- (45) Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, kao i svi drugi zahtjevi koji se podnose Agenciji, trebali bi slijediti načelo „digitalizacija kao standard” te bi se stoga Agenciji trebali dostavljati u elektroničkom obliku. Zahtjevi bi se trebali ocjenjivati na temelju dokumentacije koju je dostavio podnositelj zahtjeva u skladu s različitom pravnom osnovom predviđenom [revidiranom Direktivom 2001/83/EZ]. Istodobno, Agencija i relevantni odbori mogu uzeti u obzir sve informacije kojima raspolažu. Od podnositelja zahtjeva zahtijevat će se da u pravilu dostavljaju neobrađene podatke, posebno u pogledu kliničkih ispitivanja koja podnositelj zahtjeva provodi kako bi osigurao cjelovitu ocjenu kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijeka.
- (46) Direktivom 2010/63/EU Europskog parlamenta i Vijeća o zaštiti životinja koje se koriste u znanstvene svrhe¹⁴ utvrđene su odredbe o zaštiti životinja koje se koriste u znanstvene svrhe na temelju načela zamjene, smanjenja i poboljšanja. U svim studijama u kojima se koriste žive životinje, koje pružaju bitne informacije o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijeka, trebalo bi uzeti u obzir načela zamjene, smanjenja i poboljšanja ako se odnose na skrb o živim životinjama i njihovu upotrebu za znanstvene svrhe, te bi ih trebalo optimizirati kako bi davala optimalne rezultate uz korištenje minimalnog broja životinja. Postupci takvih ispitivanja trebali bi biti osmišljeni tako da se izbjegne nanošenje boli, patnje, stresa ili trajnog oštećenja životinjama te bi se trebali provoditi u skladu s dostupnim smjernicama Agencije i Međunarodne konferencije o harmonizaciji (ICH). Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebali bi uzeti u obzir načela utvrđena u Direktivi 2010/63/EU, uključujući, ako je moguće, primjenu metodologija novog pristupa umjesto ispitivanja na životinjama. Te metode, među ostalim, mogu uključivati: *in vitro* modele, kao što su mikrofiziološki sustavi, uključujući modele organa na čipu, (2D i 3D) modele staničnih kultura, organoide i modele temeljene na ljudskim matičnim stanicama; *in silico* alate ili analogijske modele.
- (47) Trebalo bi uspostaviti postupke za olakšavanje zajedničkih ispitivanja na životinjama, kadgod je to moguće, kako bi se spriječilo nepotrebno udvostručivanje ispitivanja na živim životinjama obuhvaćenima Direktivom 2010/63/EU. Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali bi uložiti sve napore da iskoriste postojeće rezultate studija na životinjama te da rezultate iz studija provedenih na životinjama stave na raspolaganje javnosti. U slučaju zahtjeva za odobrenje prema skraćenom postupku podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi upućivati na relevantne studije provedene za referentni lijek.

¹⁴ Direktiva 2010/63/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 22. rujna 2010. o zaštiti životinja koje se koriste u znanstvene svrhe (SL L 276, 20.10.2010., str. 33.).

- (48) Sažetak opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku trebali bi odražavati ocjenu Agencije i biti sastavni dio njezina znanstvenog mišljenja. U mišljenju se mogu preporučiti određeni uvjeti koje bi trebalo uvrstiti u odobrenje za stavljanje u promet, na primjer uvjeti o sigurnoj i djelotvornoj uporabi lijeka ili o obvezama nakon izdavanja odobrenja koje mora ispuniti nositelj odobrenja za stavljanje u promet. Ti uvjeti mogu uključivati zahtjev za provođenje studija sigurnosti ili djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja ili drugih studija koje se smatraju nužnima za optimizaciju liječenja, na primjer ako bi se plan doziranja koji je predložio podnositelj zahtjeva, premda prihvatljiv i opravdan pozitivnim omjerom koristi i rizika, mogao dodatno optimizirati nakon izdavanja odobrenja. Ako se ne slaže s dijelovima mišljenja, podnositelj zahtjeva može zatražiti njegovo preispitivanje.
- (49) Zbog potrebe da se skрати ukupno trajanje postupka odobravanja lijekova, vrijeme od davanja mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu do donošenja konačne odluke o zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u načelu ne bi smjelo biti dulje od 46 dana.
- (50) Na temelju mišljenja Agencije Komisija bi trebala donijeti odluku o zahtjevu putem provedbenih akata. U opravdanim slučajevima Komisija može vratiti mišljenje na daljnje razmatranje ili u svojoj odluci odstupiti od mišljenja Agencije. Uzimajući u obzir potrebu da lijekovi što prije postanu dostupni pacijentima, trebalo bi potvrditi da će predsjednik Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu iskoristiti mehanizme dostupne na temelju Uredbe (EU) 182/2011 Europskog parlamenta i Vijeća¹⁵, a posebno mogućnost davanja mišljenja odbora pisanim postupkom u hitnim rokovima koji, u načelu, neće biti dulji od deset kalendarskih dana.
- (51) U pravilu bi odobrenje za stavljanje u promet trebalo izdati na neograničeno vrijeme; međutim, može se donijeti odluka o jednom obnavljanju samo na temelju opravdanih razloga povezanih sa sigurnošću lijeka.
- (52) Potrebno je propisati da se na lijekove koje odobrava Unija primjenjuju etički zahtjevi iz Uredbe (EU) br. 536/2014. Posebice, u pogledu kliničkih ispitivanja koja se provode izvan Unije na lijekovima koji su namijenjeni za odobravanje unutar Unije, u trenutku ocjene zahtjeva za izdavanje odobrenja potrebno je provjeriti jesu li ta ispitivanja provedena u skladu s načelima istovjetnima onima iz Uredbe (EU) br. 536/2014 u pogledu prava i sigurnosti ispitivanja te pouzdanosti i konzistentnosti podataka dobivenih u kliničkom ispitivanju.
- (53) Lijekovi koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje mogu predstavljati rizik za okoliš. Stoga je za takve lijekove potrebno provesti postupak procjene rizika za okoliš sličan postupku iz Direktive 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća¹⁶, koji se treba provoditi usporedno s ocjenom kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti dotičnog lijeka, u okviru jedinstvenog postupka Unije. Procjenu rizika za okoliš trebalo bi provesti u skladu sa zahtjevima iz ove Uredbe i [revidirane Direktive 2001/83/EZ], koji se temelje na načelima iz Direktive 2001/18/EZ, ali pritom uzimajući u obzir specifičnosti lijekova.

¹⁵ Uredba (EU) br. 182/2011 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. veljače 2011. o utvrđivanju pravila i općih načela u vezi s mehanizmima nadzora država članica nad izvršavanjem provedbenih ovlasti Komisije (SL L 55, 28.2.2011., str. 13.).

¹⁶ Direktiva 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. o namjernom uvođenju u okoliš genetski modificiranih organizama i o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 90/220/EEZ (SL L 106, 17.4.2001., str. 1.).

- (54) [Revidiranom Direktivom 2001/83/EZ] državama članica dopušta se da privremeno odobre uporabu i opskrbu neodobrenim lijekovima zbog razloga zaštite javnog zdravlja ili individualnih potreba pacijenata, što obuhvaća i lijekove koji se odobravaju na temelju ove Uredbe. Nužno je državama članicama na temelju ove Uredbe dopustiti i da lijek učine dostupnim za milosrdnu uporabu prije nego što bude odobren. U tim iznimnim i hitnim situacijama, kad nije dostupan prikladan odobreni lijek, potreba da se zaštiti javno zdravlje ili zdravlje pojedinca mora prevladati nad drugim argumentima, posebno nad potrebom pribavljanja odobrenja za stavljanje u promet te posljedično i nad potrebom da budu dostupne cjelovite informacije o rizicima koje lijek nosi, uključujući rizike za okoliš lijekova koji sadržavaju genetski modificirane organizme (GMO) ili se od njih sastoje. Kako se ne bi odgađalo stavljanje u promet tih lijekova te kako bi se izbjegle nesigurnosti u pogledu njihova statusa u određenim državama članicama, primjereno je da u tim iznimnim i hitnim situacijama za lijekove koji sadržavaju GMO-e ili se od njih sastoje ne bude preduvjet procjena rizika za okoliš ili suglasnost u skladu s Direktivom 2001/18/EZ ili Direktivom 2009/41/EZ Europskog parlamenta i Vijeća¹⁷. Međutim, u tim bi slučajevima države članice trebale provoditi odgovarajuće mjere kako bi se na najmanju moguću mjeru sveo predvidivi negativni utjecaj na okoliš koji je posljedica namjernog ili nenamjernog uvođenja u okoliš lijekova koji sadržavaju GMO-e ili se od njih sastoje.
- (55) U pogledu lijekova, razdoblje zaštite podataka koji se odnose na neklinička i klinička ispitivanja trebalo bi biti jednako razdoblju propisanom [revidiranom Direktivom 2001/83/EZ].
- (56) Kako bi se posebice ispunila opravdana očekivanja pacijenata i uzeo u obzir sve brži napredak znanosti i terapija, potrebno je uspostaviti ubrzane postupke ocjenjivanja, koji će biti rezervirani za lijekove od velikog terapijskog značaja, te postupke za izdavanje uvjetnih odobrenja za stavljanje u promet podložno određenim uvjetima koji se trebaju redovito preispitivati.
- (57) Programi za milosrdnu uporabu omogućuju rani pristup lijekovima. Trebalo bi ojačati postojeće odredbe kako bi se, kad god je to moguće, osigurala primjena zajedničkog pristupa u pogledu kriterija i uvjeta za milosrdnu uporabu novih lijekova u skladu sa zakonodavstvom država članica. Osim toga, važno je dopustiti prikupljanje podataka o takvim uporabama kako bi se na temelju njih donosile odluke o omjeru koristi i rizika dotičnih lijekova.
- (58) U određenim situacijama postoji mogućnost da se odobrenja za stavljanje u promet izdaju podložno posebnim obvezama ili uvjetima, kao uvjetna odobrenja ili odobrenja u iznimnim okolnostima. Zakonodavstvom bi trebalo u sličnim situacijama, uvjetovano ili u iznimnim okolnostima, dopustiti odobravanje novih indikacija za lijekove sa standardnim odobrenjem za stavljanje u promet. Lijekovi koji su odobreni uvjetovano ili u iznimnim okolnostima u načelu bi trebali udovoljavati zahtjevima za standardno odobrenje za stavljanje u promet, uz iznimku određenih odstupanja ili uvjeta navedenih u uvjetovanom ili iznimnom odobrenju za stavljanje u promet, te podliježu posebnoj provjeri ispunjavanja uvedenih posebnih uvjeta ili obveza. Podrazumijeva se i da se u takvim slučajevima razlozi za odbijanje odobrenja za stavljanje u promet primjenjuju *mutatis mutandis*.

¹⁷ Direktiva 2009/41/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o ograničenoj uporabi genetski modificiranih mikroorganizama (preinačena) (SL L 125, 21.5.2009., str. 75.).

- (59) U načelu se podnositelju zahtjeva za odobrenje lijeka smije izdati samo jedno odobrenje za stavljanje u promet. Duplikati odobrenja za stavljanje u promet trebali bi se odobravati samo u iznimnim okolnostima. Ako te iznimne okolnosti više ne postoje, posebno u pogledu zaštite patentom ili svjedodžbom o dodatnoj zaštiti u jednoj ili više država članica, svaki negativni učinak koji postojanje duplikata odobrenja za stavljanje u promet može imati na tržište trebalo bi smanjiti na najmanju moguću mjeru povlačenjem početnog odobrenja za stavljanje u promet ili njegova duplikata.
- (60) Pri regulatornom odlučivanju o razvoju, odobravanju i nadzoru lijekova može pomoći pristup zdravstvenim podacima i analiza takvih podataka, uključujući, prema potrebi, podatke iz prakse, odnosno zdravstvene podatke dobivene izvan kliničkih studija. Agencija bi trebala moći upotrebljavati takve podatke, među ostalim preko mreže za analizu podataka i ispitivanje u stvarnom svijetu DARWIN i interoperabilne infrastrukture europskog prostora za zdravstvene podatke. Agencija bi zahvaljujući tim mogućnostima mogla u potpunosti iskoristiti potencijal superračunalstva, umjetne inteligencije i znanosti velikih podataka, bez ugrožavanja prava na privatnost. Prema potrebi Agencija u ostvarivanju tog cilja može surađivati s nadležnim tijelima država članica.
- (61) Korištenje zdravstvenih podataka zahtijeva visoku razinu zaštite od kibernetičkih napada. Nužno je da Agencija bude opremljena visokom razinom sigurnosnih kontrola i postupaka protiv kibernetičkih napada kako bi se u svakom trenutku osiguralo njezino normalno funkcioniranje. U tu bi svrhu Agencija trebala uspostaviti plan za sprečavanje, otkrivanje, ublažavanje i odgovaranje na kibernetičke napade kako bi njezin rad u svakom trenutku bio zaštićen i kako bi se spriječio svaki nezakonit pristup dokumentaciji koju posjeduje.
- (62) Zbog osjetljive prirode zdravstvenih podataka Agencija bi trebala zaštititi svoje postupke obrade i osigurati da se u njima poštuju načela zaštite podataka: zakonitost, poštenost i transparentnost, ograničavanje svrhe, smanjenje količine podataka, točnost, ograničenje pohrane, cjelovitost i povjerljivost. Ako je za potrebe ove Uredbe nužno obrađivati osobne podatke, takvu obradu trebalo bi provoditi u skladu s pravom Unije o zaštiti osobnih podataka. Svaka obrada osobnih podataka na temelju ove Uredbe trebala bi se provoditi u skladu s Uredbom (EU) 2016/679¹⁸ i Uredbom (EU) 2018/1725¹⁹ Europskog parlamenta i Vijeća.
- (63) Pristup podacima pojedinačnih pacijenata iz kliničkih studija u strukturiranom formatu koji omogućuje statističku analizu dragocjen je jer regulatorima pomaže da razumiju dostavljene dokaze i donose informirane regulatorne odluke o omjeru koristi i rizika lijeka. Uvođenje takve mogućnosti u zakonodavstvo važno je kako bi se tijekom cijelog životnog ciklusa lijekova poticale procjene koristi i rizika koje se temelje na podacima. Stoga se ovom uredbom Agencija ovlašćuje da zahtijeva takve podatke u okviru ocjene početnih zahtjeva i zahtjeva nakon izdavanja odobrenja.
- (64) Za generičke i bioslične lijekove u pravilu nije potrebno izraditi i podnijeti planove upravljanja rizikom, uzimajući u obzir i činjenicu da takav plan postoji za referentni

¹⁸ Uredba (EU) 2016/679 Europskog parlamenta i Vijeća od 27. travnja 2016. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i o slobodnom kretanju takvih podataka te o stavljanju izvan snage Direktive 95/46/EZ (Opća uredba o zaštiti podataka) (SL L 119, 4.5.2016., str. 1.).

¹⁹ Uredba (EU) 2018/1725 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. listopada 2018. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka u institucijama, tijelima, uređima i agencijama Unije i o slobodnom kretanju takvih podataka te o stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 45/2001 i Odluke br. 1247/2002/EZ (SL L 295, 21.11.2018., str. 39.).

lijek; međutim, u određenim bi slučajevima i za generičke i bioslične lijekove trebalo izraditi plan upravljanja rizikom i podnijeti ga nadležnim tijelima.

- (65) Tijekom pripreme znanstvenog savjeta te u opravdanim slučajevima Agencija bi se također trebala moći savjetovati s nadležnim tijelima utvrđenima u drugim relevantnim pravnim aktima Unije ili s drugim javnim tijelima sa sjedištem u Uniji, prema potrebi. To mogu biti stručnjaci za klinička ispitivanja, medicinske proizvode, tvari ljudskog podrijetla ili drugi stručnjaci čije je stručno znanje potrebno za pružanje znanstvenog savjeta.
- (66) Agencija je kroz program prioriternih lijekova (PRIME) stekla iskustvo u pružanju rane znanstvene i regulatorne potpore subjektima tijekom razvoja određenih lijekova za koje je na temelju preliminarnih dokaza utvrđeno da će vjerojatno odgovoriti na nezadovoljenu medicinsku potrebu i koji se u ranoj fazi razvoja smatraju obećavajućima. Primjereno je priznati taj mehanizam rane potpore, među ostalim za prioritete antimikrobike i prenamijenjene lijekove ako ispunjavaju kriterije programa, te Agenciji omogućiti da uz savjetovanje s državama članicama i Komisijom utvrdi kriterije odabira za obećavajuće lijekove.
- (67) Za lijekove za koje se prima potpora prije izdavanja odobrenja, Agencija bi, uz savjetovanje s državama članicama i Komisijom, trebala utvrditi znanstvene kriterije za odabir pri čemu bi prioritet trebalo dati lijekovima koji najviše obećavaju u smislu napretka u liječenju. U slučaju lijekova za nezadovoljene medicinske potrebe, na temelju znanstvenih kriterija odabira koje je odredila Agencija svaki zainteresirani subjekt koji razvija lijek može dostaviti preliminarne dokaze koji potvrđuju potencijal lijeka da pruži velik terapijski napredak u odnosu na utvrđenu nezadovoljenu medicinsku potrebu.
- (68) Prije nego što se odobri za stavljanje u promet u jednoj ili više država članica, za lijek za humanu primjenu u pravilu se moraju provesti opsežne studije kako bi se osiguralo da je siguran, visoke kakvoće i djelotvoran za primjenu kod ciljane populacije. Međutim, za određene kategorije lijekova za humanu primjenu odobrenje za stavljanje u promet možda će biti nužno izdati na temelju manje potpunih podataka nego što je to uobičajeno radi ispunjavanja nezadovoljenih medicinskih potreba pacijenata te u interesu zaštite javnog zdravlja. Takva odobrenja za stavljanje u promet trebala bi se izdavati pod uvjetom da se ispune određene obveze. To bi se trebalo odnositi na lijekove za humanu primjenu koji su usmjereni na liječenje, prevenciju ili medicinsku dijagnozu teško onesposobljavajućih ili po život opasnih bolesti, uključujući lijekove za rijetke bolesti, ili lijekove namijenjene uporabi u hitnim situacijama kao odgovor na prijetnje javnom zdravlju.
- (69) Unija bi trebala imati na raspolaganju sredstva za znanstvenu ocjenu lijekova za koje je podnesen zahtjev u skladu s decentraliziranim postupcima za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. Nadalje, radi djelotvornog usklađivanja upravnih odluka koje države članice donose u pogledu lijekova za koje je podnesen zahtjev u skladu s decentraliziranim postupcima za izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, potrebno je Uniji osigurati sredstva za rješavanje neslaganja među državama članicama u pogledu kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova.
- (70) U slučaju rizika za javno zdravlje, nositelj odobrenja za stavljanje u promet ili nadležna tijela trebali bi moći na vlastitu inicijativu donijeti hitna ograničenja u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti radi brze prilagodbe odobrenja za stavljanje u promet kako bi zdravstveni djelatnici i pacijenti mogli nastaviti sigurno i djelotvorno upotrebljavati lijek. Ako se pokrene preispitivanje u pogledu pitanja sigurnosti ili

djelotvornosti u vezi s kojim je nadležno tijelo pokrenulo hitna ograničenja, pri preispitivanju bi u obzir trebalo uzeti sve pisane primjedbe nositelja odobrenja za stavljanje u promet kako bi se izbjeglo udvostručivanje postupka ocjene.

- (71) Uvjeti odobrenja za stavljanje u promet lijeka za humanu primjenu mogu se izmijeniti. Iako su u ovoj Uredbi utvrđeni osnovni elementi izmjena, Komisija bi trebala biti ovlaštena za dopunu tih elemenata utvrđivanjem dodatnih nužnih elemenata radi prilagodbe sustava tehničkom i znanstvenom napretku te radi uvođenja mjera digitalizacije kako bi se izbjeglo nepotrebno administrativno opterećenje nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nadležnih tijela.
- (72) Radi izbjegavanja nepotrebno administrativnog i financijskog opterećenja farmaceutske industrije i nadležnih tijela, trebalo bi uvesti određene mjere pojednostavnjenja. Trebalo bi omogućiti elektroničke zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.
- (73) Kako bi podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nadležna tijela koja ocjenjuju te zahtjeve mogli optimalno koristiti resurse, trebalo bi uvesti jedinstvenu ocjenu glavne dokumentacije o djelatnoj tvari. Ishod te ocjene trebalo bi izdati u obliku potvrde. Radi izbjegavanja udvostručivanja ocjene, trebala bi biti obvezna upotreba potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari u slučaju naknadnih zahtjeva ili odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu koji sadržavaju tu djelatnu tvar, koje podnosi imatelj potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari. Komisija bi trebala biti ovlaštena za utvrđivanje postupka za jedinstvenu ocjenu glavne dokumentacije o djelatnoj tvari. Kako bi se dodatno optimizirala upotreba resursa, Komisija bi trebala biti ovlaštena za proširivanje programa izdavanja potvrda na dodatnu glavnu dokumentaciju o kakvoći, npr. u slučaju novih pomoćnih tvari, adjuvansa, radiofarmaceutskih prekursora i međuproizvoda djelatnih tvari, ako je međuproizvod kemijska djelatna tvar sam po sebi ili se koristi u kombinaciji s biološkom tvari.
- (74) Kako bi se izbjeglo nepotrebno administrativno i financijsko opterećenje podnositelja zahtjeva, nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nadležnih tijela, trebalo bi uvesti određene mjere pojednostavnjenja. Trebalo bi uvesti elektroničke zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet. Za generičke i bioslične lijekove nije potrebno izraditi i nadležnim tijelima podnijeti planove upravljanja rizikom, osim u posebnim slučajevima.
- (75) U situaciji izvanrednog stanja u području javnog zdravlja od iznimnog je interesa za Uniju da se što prije mogu razviti i unutar Unije biti dostupni sigurni i djelotvorni lijekovi. Pritom su ključni prilagodljivi, brzi i pojednostavnjeni postupci. Na razini Unije već postoji niz mjera za olakšavanje, podupiranje i ubrzavanje razvoja i odobravanja stavljanja u promet lijekova i cjepiva tijekom izvanrednog stanja u području javnog zdravlja.
- (76) Smatra se primjerenim da Komisiji na raspolaganju bude i mogućnost izdavanja privremenih odobrenja za hitno stavljanje u promet u slučaju izvanrednog stanja u području javnog zdravlja. Privremena odobrenja za hitno stavljanje u promet mogu se izdati pod uvjetom da, uzimajući u obzir okolnosti izvanrednog stanja u području javnog zdravlja, korist trenutačne dostupnosti dotičnog lijeka na tržištu nadilazi rizik povezan s činjenicom da su za taj lijek možda potrebni dodatni sveobuhvatni podaci o kakvoći te neklinički i klinički podaci. Privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet trebalo bi biti valjano samo tijekom izvanrednog stanja u području javnog zdravlja. Komisija bi trebala imati mogućnost izmijeniti, suspendirati ili ukinuti takva

odobrenja za stavljanje u promet radi zaštite javnog zdravlja ili u slučajevima kad nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije ispunio uvjete i obveze utvrđene u privremenom odobrenju za hitno stavljanje u promet.

- (77) Pojava antimikrobne rezistencije rastući je problem, a problem tržišnog neuspjeha koči razvoj djelotvornih antimikrobika; stoga je potrebno razmotriti nove mjere za poticanje razvoja prioriternih antimikrobika koji su djelotvorni protiv antimikrobne rezistencije te pružiti potporu poduzećima koja odluče investirati u to područje (često je riječ o MSP-ovima).
- (78) Da bi se mogao smatrati „prioritetnim antimikrobikom”, lijek treba predstavljati stvarni napredak u borbi protiv antimikrobne rezistencije te se stoga za njega trebaju dostaviti neklinički i klinički podaci kojima se potvrđuje značajna klinička korist u pogledu antimikrobne rezistencije. Pri ocjeni uvjeta za antibiotike Agencija bi trebala uzeti u obzir prioritet patogena s obzirom na rizik od antimikrobne rezistencije prema „popisu prioriternih patogena SZO-a za istraživanje i razvoj novih antibiotika”, dajući prednost patogenima koji su uvršteni u prioritetnu skupinu 1 (kritični prioritet) ili prioritetnu skupinu 2 (visoki prioritet), a ako postoji istovjetni popis prioriternih patogena koji je donesen na razini Unije, Agencija bi najprije trebala uzeti u obzir taj Unijin popis.
- (79) Uvođenjem vaučera, kojima se kao nagrada za razvoj prioriternih antimikrobika odobrava dodatna godina regulatorne zaštite podataka, subjektima koji razvijaju prioritetne antimikrobike može se pružiti potrebna financijska potpora. Međutim, kako bi se osiguralo da financijsku nagradu čije troškove u konačnici snose zdravstveni sustavi najvećim dijelom apsorbira subjekt koji razvija prioritetni antimikrobik, a ne kupac vaučera, broj vaučera dostupnih na tržištu trebao bi biti što manji. Stoga je nužno utvrditi stroge uvjete za odobravanje, prijenos i upotrebu vaučera te predvidjeti mogućnost da Komisija u određenim okolnostima ukine vaučer.
- (80) Prenosivi vaučer za zaštitu podataka trebao bi biti dostupan samo za antimikrobne lijekove koji donose značajnu kliničku korist u odnosu na antimikrobnu rezistenciju i imaju svojstva opisana u ovoj Uredbi. Osim toga, nužno je osigurati da poduzeća koja prime taj poticaj budu u stanju isporučiti lijek u dostatnim količinama pacijentima u cijeloj Uniji te pružiti informacije o svim financijskim sredstvima primljenima za istraživanje u vezi s razvojem tog lijeka kako bi se dobio cjelovit pregled izravnih financijskih potpora odobrenih za taj lijek.
- (81) Kako bi se osigurao visok stupanj transparentnosti i zajamčile cjelovite informacije o ekonomskom učinku prenosivog vaučera za zaštitu podataka, osobito u pogledu rizika od prekomjerne naknade za ulaganje, subjekt koji razvija prioritetni antimikrobik mora dostaviti informacije o svim izravnim financijskim potporama koje je primio za istraživanje povezano s razvojem prioriternog antimikrobika. U prijavi bi trebalo navesti primljene izravne financijske potpore iz svih izvora na globalnoj razini.
- (82) Prijenos vaučera za prioritetni antimikrobik može se provesti putem prodaje. Vrijednost transakcije, koja može biti monetarna ili drukčije dogovorena između kupca i prodavatelja, objavljuje se kako bi se o njoj informirali regulatori i javnost. Identitet nositelja vaučera koji je odobren, ali još nije korišten trebao bi u svakom trenutku biti javno poznat kako bi se osigurao najveći mogući stupanj transparentnosti i povjerenja.
- (83) Odredbe koje se odnose na prenosive vaučere za zaštitu podataka primjenjuju se tijekom određenog razdoblja nakon stupanja na snagu ove Uredbe ili dok Komisija ne

odobri najveći mogući broj vaučera, kako bi se ograničio ukupni trošak koji ta mjera predstavlja za zdravstvene sustave država članica. Ograničena primjena mjere omogućit će i da se ocijeni njezin učinak na rješavanje problema tržišnog neuspjeha pri razvoju novih antimikrobika koji doprinose borbi protiv antimikrobne rezistencije i procijene troškovi koje mjera predstavlja za nacionalne zdravstvene sustave. Takva će procjena pružiti potrebna saznanja na temelju kojih će se donijeti odluka o produljenju primjene mjere.

- (84) Na prijedlog Komisije donesen na temelju stečenog iskustva Parlament i Vijeće mogu produljiti razdoblje primjene odredbi o prenosivim vaučerima za zaštitu podataka za prioritetne antimikrobike te povećati ukupni broj vaučera.
- (85) Ako Komisija smatra da postoje razlozi za vjerovanje da bi lijek mogao predstavljati potencijalno ozbiljan rizik za zdravlje ljudi, Agencija bi trebala provesti znanstveno ocjenjivanje lijeka nakon kojeg se donosi odluka o zadržavanju, izmjeni, suspenziji ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet, na temelju sveukupne procjene koristi i rizika. Komisija može poduzeti mjere i u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku ako se ne ispune uvjeti povezani s tim odobrenjem.
- (86) Na lijekove za rijetke bolesti i lijekove za djecu trebale bi se primjenjivati iste odredbe koje se primjenjuju na druge lijekove u pogledu njihove kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti, primjerice kad je riječ o postupcima odobravanja stavljanja u promet i zahtjevima u pogledu farmakovigilancije i kakvoće. Međutim, na te se lijekove primjenjuju i određeni posebni zahtjevi. Te bi zahtjeve, koji su trenutačno definirani u drugim propisima, trebalo uključiti u ovu Uredbu kako bi se osigurala jasnoća i usklađenost svih mjera koje se primjenjuju na te lijekove.
- (87) Neka rijetka stanja toliko su neučestala da se trošak razvoja i stavljanja u promet lijeka za njihovu dijagnozu, prevenciju ili liječenje ne može nadoknaditi očekivanom prodajom lijeka. Međutim, bolesnici koji boluju od rijetkih stanja trebali bi imati pravo na jednaku kvalitetu liječenja kao i ostali bolesnici; stoga je potrebno potaknuti farmaceutsku industriju na istraživanje, razvoj i stavljanje u promet odgovarajućih lijekova.
- (88) Uredba (EZ) br. 141/2000 Europskog parlamenta i Vijeća²⁰ pokazala se uspješnom u poticanju razvoja lijekova za rijetke bolesti u Uniji; stoga bi prednost trebalo dati djelovanjima na razini Unije u odnosu na nekoordinirane mjere država članica koje mogu dovesti do narušavanja tržišnog natjecanja i prepreka trgovini unutar Unije.
- (89) Trebalo bi zadržati otvoren i transparentan postupak Unije za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti potencijalnim lijekovima uspostavljen Uredbom (EZ) br. 141/2000. Radi veće pravne jasnoće i pojednostavnjenja u ovu bi Uredbu trebalo uključiti određene pravne odredbe koje se primjenjuju na te lijekove.
- (90) Trebalo bi zadržati objektivne kriterije za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti na temelju prevalencije po život opasnog ili kronično onesposobljavajućeg stanja za koje se traži dijagnoza, prevencija ili liječenje te na temelju nepostojanja zadovoljavajuće metode dijagnoze, prevencije ili liječenja dotičnog stanja koja je odobrena u Uniji; prevalencija od najviše pet pogođenih osoba na 10 000 ljudi općenito se smatra odgovarajućim pragom. Kriterij za dodjeljivanje statusa lijeka za

²⁰ Uredba (EZ) br. 141/2000 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 1999. o lijekovima za rijetke bolesti (SL L 18, 22.1.2000., str. 1.).

rijetke bolesti na temelju povrata ulaganja ukida se s obzirom na to da nikada nije korišten.

- (91) Međutim, kriterij za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti na temelju prevalencije bolesti ne mora u svim slučajevima biti prikladan za identificiranje rijetke bolesti. Primjerice, za stanja koja kratko traju i imaju veliku smrtnost mjerenje broja ljudi koji su oboljeli tijekom određenog razdoblja bio bi prikladniji način za utvrđivanje je li riječ o rijetkoj bolesti u smislu ove Uredbe nego mjerenje broja ljudi koji su njime „pogođeni” u određenom trenutku. U cilju boljeg identificiranja samo onih bolesti koje su rijetke, Komisija bi trebala biti ovlaštena za utvrđivanje posebnih kriterija za određena stanja za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti ako propisani kriteriji nisu prikladni zbog znanstvenih razloga te na temelju preporuke Agencije.
- (92) U cilju boljeg identificiranja samo onih bolesti koje su rijetke, Komisija bi trebala biti ovlaštena za dopunu kriterija za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti putem delegiranog akta ako nisu prikladni za određena stanja zbog znanstvenih razloga te na preporuku Agencije. Osim toga, za kriterije za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti Komisija treba donijeti provedbene mjere.
- (93) Ako je u Uniji već odobrena zadovoljavajuća metoda za dijagnozu, prevenciju ili liječenje navedenog stanja, lijek za rijetke bolesti morao bi biti od značajne koristi za osobe pogođene tim stanjem. U tom kontekstu, lijek koji je odobren u jednoj državi članici u pravilu se smatra odobrenim u Uniji. Za taj lijek nije nužno izdati odobrenje Unije ili ga odobriti u svim državama članicama da bi se smatrao zadovoljavajućom metodom. Osim toga, uobičajene metode dijagnoze, prevencije ili liječenja, koje ne podliježu odobrenju za stavljanje u promet, mogu se smatrati zadovoljavajućima ako postoje znanstveni dokazi o njihovoj djelotvornosti i sigurnosti. U određenim slučajevima, lijekovi pripremljeni u ljekarni prema liječničkom receptu za određenog pacijenta ili prema farmakopejskoj recepturi namijenjeni neposrednom izdavanju pacijentima određene ljekarne mogu se smatrati zadovoljavajućim liječenjem ako su dobro poznati i sigurni i ako je to uobičajena praksa za relevantnu populaciju pacijenata u Uniji.
- (94) Nadležnost za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti, u obliku odluke, dodjeljuje se Agenciji. Očekuje se da će se time olakšati i ubrzati postupak dodjeljivanja statusa lijeka za rijetke bolesti uz istodobno osiguravanje visoke razine znanstvenog stručnog znanja.
- (95) Kako bi se potaknulo brže odobravanje lijekova kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti, rok važenja statusa lijeka za rijetke bolesti utvrđen je na sedam godina uz mogućnost da ga Agencija produlji pod određenim posebnim uvjetima; status lijeka za rijetke bolesti može se povući na zahtjev sponzora lijeka za rijetke bolesti.
- (96) Agencija je odgovorna za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti te za uspostavu i vođenje registra lijekova kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti. Taj bi registar trebao biti javno dostupan i sadržavati minimalne podatke koji su navedeni u ovoj Uredbi, uz ovlaštenje Komisije da te podatke izmijeni ili dopuni putem delegiranog akta.
- (97) Sponzori lijekova za rijetke bolesti kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti na temelju ove Uredbe trebali bi imati pravo na punu korist od poticaja koje odobrava Unija ili države članice za podupiranje istraživanja i razvoja lijekova za dijagnozu, prevenciju ili liječenje takvih stanja, uključujući rijetke bolesti.

- (98) Pacijenti koji boluju od rijetkih stanja zaslužuju lijekove iste kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti kao lijekovi za druge pacijente; na lijekove za rijetke bolesti stoga bi se trebao primjenjivati uobičajeni postupak ocjene koji provodi Odbor za lijekove za humanu primjenu kako bi podnositelj zahtjeva mogao dobiti odobrenje za stavljanje u promet lijeka za rijetke bolesti, dok se za indikacije koje ne ispunjavaju kriterije za lijekove za rijetke bolesti može izdati posebno odobrenje za stavljanje u promet.
- (99) Za velik broj rijetkih bolesti i dalje nisu dostupni lijekovi jer su istraživanja i razvoj koncentrirani na područja s većim jamstvom za profit. Stoga se nužno usmjeriti na područja u kojima su istraživanja najpotrebnija i u kojima su ulaganja najrizičnija.
- (100) Lijekovi za rijetke bolesti kojima se odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu lijekovi su koji omogućuju prevenciju, dijagnozu ili liječenje stanja za koja ne postoji nikakva druga metoda prevencije, dijagnoze ili liječenja ili, u slučaju da takva metoda već postoji, ti lijekovi predstavljaju izniman terapijski napredak. U oba slučaja, kriterij značajnog smanjenja pobola ili smrtnosti od dotične bolesti kod relevantne populacije pacijenata trebao bi osigurati da budu obuhvaćeni samo najdjelotvorniji lijekovi. Agencija bi trebala sastaviti znanstvene smjernice za kategoriju „lijekova za rijetke bolesti kojima se odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu”.
- (101) Iskustvo nakon donošenja Uredbe (EZ) br. 141/2000 pokazalo je da je najjači poticaj industriji za ulaganje u razvoj i stavljanje na raspolaganje lijekova za rijetke bolesti postojanje mogućnosti dobivanja isključivog prava stavljanja u promet na određen broj godina tijekom kojih se može povratiti dio ulaganja. Osim razdoblja isključivog prava stavljanja u promet, za lijekove za rijetke bolesti ostvarit će se pravo na regulatornu zaštitu tijekom određenog razdoblja utvrđenu u [revidiranoj Direktivi 2001/83/EZ], uključujući pravo na produljenje regulatorne zaštite podataka. Međutim, za lijek za rijetke bolesti za koji se odobri dodatna terapijska indikacija ostvarivat će se samo pravo na produljenje isključivog prava stavljanja u promet.(102) Kako bi se intenziviralo istraživanje i razvoj lijekova za rijetke bolesti kojima se odgovara na velike nezadovoljene medicinske potrebe i osigurala predvidljivost tržišta te pravedna raspodjela poticaja, uvodi se modulacija isključivog prava stavljanja u promet; za lijekove za rijetke bolesti kojima se odgovara na velike nezadovoljene medicinske potrebe odobrava se najdulje razdoblje isključivog prava stavljanja u promet, dok se za lijekove za rijetke bolesti koji imaju provjerenu medicinsku uporabu, za koje su potrebna manja ulaganja, odobrava najkraće razdoblje isključivog prava stavljanja u promet. Kako bi se osigurala veća predvidljivost za subjekte koji razvijaju lijekove, ukinuta je mogućnost preispitivanja kriterija prihvatljivosti za isključivo pravo stavljanja u promet nakon šest godina od izdavanja odobrenja za stavljanje u promet.
- (103) Radi poticanja bržeg i šireg pristupa i lijekovima za rijetke bolesti, za te se lijekove za stavljanje na tržište u Uniji odobrava dodatna godina isključivog prava stavljanja u promet, uz iznimku lijekova koji imaju provjerenu medicinsku uporabu.
- (104) Kako bi se nagradilo istraživanje i razvoj novih terapijskih indikacija, za novu terapijsku indikaciju (najviše dvije indikacije) odobrava se dodatna godina isključivog prava stavljanja u promet.
- (105) Ova Uredba sadržava više odredbi čiji je cilj spriječiti ostvarivanje neopravdane koristi od isključivog prava stavljanja u promet i poboljšati pristup lijekovima osiguravanjem bržeg ulaska na tržište generičkih, biosličnih i sličnih lijekova. Njome se također pojašnjava istodobno postojanje isključivog prava stavljanja u promet i zaštite podataka te definiraju situacije u kojima se za sličan lijek može izdati odobrenje za stavljanje u promet unatoč postojanju isključivog prava stavljanja u promet.

- (106) Prije nego što se stavi u promet u jednoj ili više država članica, za lijek za humanu primjenu moraju se provesti opsežne studije, uključujući neklinička i klinička ispitivanja, kako bi se osiguralo da je siguran, visoke kakvoće i djelotvoran za primjenu kod ciljane populacije. Važno je da se takve studije provedu i na pedijatrijskoj populaciji kako bi se osiguralo da lijekovi budu valjano odobreni za primjenu kod pedijatrijske populacije te kako bi se poboljšale informacije koje su dostupne o primjeni lijeka kod različitih pedijatrijskih populacija. Osim toga, važno je da lijekovi budu pakirani u dozama i formulacijama koje su prikladne za primjenu kod djece.
- (107) Stoga bi razvoj lijekova koji bi se potencijalno mogli primjenjivati za pedijatrijsku populaciju trebao postati sastavni dio razvoja lijekova, koji treba biti integriran u program razvoja lijekova za odrasle. Planovi pedijatrijskog istraživanja trebali bi se stoga podnositi u ranoj fazi razvoja lijeka, i to dovoljno rano da se mogu provesti studije u pedijatrijskoj populaciji, prema potrebi, prije podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
- (108) S obzirom na to da je razvoj lijekova dinamički proces koji ovisi o rezultatima tekućih studija, u određenim bi slučajevima trebalo uspostaviti poseban postupak koji omogućuje postupnu izradu plana pedijatrijskog istraživanja, primjerice ako su o lijeku dostupne ograničene informacije zato što se prvi put ispituje u pedijatrijskoj populaciji.
- (109) Kako se tijekom izvanrednih stanja u području javnog zdravlja ne bi odgodilo pravodobno izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka namijenjenog za liječenje ili sprečavanje stanja povezanog s izvanrednim stanjem u području javnog zdravlja, trebala bi postojati mogućnost privremenog izuzeća od zahtjeva u pogledu pedijatrijskih studija koje se moraju dostaviti u trenutku podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
- (110) Kako se ne bi ugrozilo zdravlje djece i izlagalo djecu nepotrebnim kliničkim ispitivanjima, obveza prihvatanja i provođenja pedijatrijskih studija kod djece ne bi se trebala primjenjivati ako je vjerojatno da će lijek biti nedjelotvoran ili nesiguran za primjenu u dijelu ili u cijeloj pedijatrijskoj populaciji, ako lijek ne predstavlja značajnu terapijsku korist u odnosu na postojeće načine liječenja djece ili ako se bolest za koju je lijek namijenjen pojavljuje samo kod odrasle populacije. Međutim, u potonjem bi slučaju trebalo zadržati navedenu obvezu ako se na temelju postojećih znanstvenih dokaza očekuje da će dotični lijek, zbog svojeg molekulskog mehanizma djelovanja, biti djelotvoran protiv neke druge dječje bolesti.
- (111) Kako bi se osiguralo da se istraživanja u pedijatrijskoj populaciji provode samo kako bi se zadovoljile terapijske potrebe te populacije, Agencija bi trebala potvrditi i objaviti javne popise izuzeća za određene lijekove ili određene skupine ili dijelove skupina lijekova. Zbog stalnog napretka znanstvenih i medicinskih spoznaja trebalo bi predvidjeti mogućnost izmjene popisa izuzeća. Međutim, u slučaju ukidanja izuzeća taj se zahtjev ne bi trebao primjenjivati tijekom određenog razdoblja kako bi se osiguralo vrijeme barem za prihvatanje plana pedijatrijskog istraživanja i pokretanje studija u pedijatrijskoj populaciji prije podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
- (112) Kako bi se osiguralo da se istraživanja provode samo ako su sigurna i etična te kako zahtjev za dostavu podataka o studiji u pedijatrijskoj populaciji ne bi blokirao ili odgodio odobravanje lijeka za druge populacije, Agencija može na ograničeno vrijeme

odgoditi pokretanje ili dovršetak neke ili svih mjera sadržanih u planu pedijatrijskog istraživanja. Takva bi se odgoda trebala produljiti samo u opravdanim slučajevima.

- (113) Trebalo bi predvidjeti mogućnost izmjene prihvaćenog plana pedijatrijskog istraživanja ako podnositelj zahtjeva pri njegovoj provedbi naiđe na poteškoće koje bi plan učinile neprovedivim ili neprikladnim.
- (114) Agencija bi nakon savjetovanja s Komisijom i zainteresiranim stranama trebala utvrditi pojedinosti o sadržaju zahtjeva za prihvaćanje plana pedijatrijskog istraživanja, o njegovim izmjenama te o izuzećima i zahtjevima za odgodu.
- (115) Za lijekove koji će biti namijenjeni samo za primjenu kod djece i koji će se razvijati neovisno od sadašnjih odredbi trebalo bi zahtijevati pojednostavnjene podatke o planu pedijatrijskog istraživanja.
- (116) Kako bi se osiguralo da su podaci na temelju kojih se izdaje odobrenje za stavljanje u promet u vezi s primjenom lijeka kod djece koja se odobrava na temelju ove Uredbe ispravno razvijeni, Odbor za lijekove za humanu primjenu trebao bi u fazi potvrđivanja valjanosti zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet provjeriti usklađenost s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja te eventualna izuzeća i odgode.
- (117) Agencija bi trebala pružati besplatne znanstvene savjete kao poticaj subjektima koji razvijaju lijekove za pedijatrijsku populaciju.
- (118) Kako bi se zdravstvenim djelatnicima i pacijentima pružile informacije o sigurnoj i učinkovitoj primjeni lijekova kod pedijatrijske populacije, rezultate studija provedenih u skladu s planom pedijatrijskog istraživanja, neovisno o tome podupiru li primjenu dotičnog lijeka kod djece ili ne, trebalo bi uvrstiti u sažetak opisa svojstava lijeka i, prema potrebi, u uputu o lijeku.
- (119) Kako bi se održao razvoj novih, isključivo pedijatrijskih indikacija iz odobrenih lijekova koji više nisu zaštićeni pravima intelektualnog vlasništva, nužno je utvrditi posebnu vrstu odobrenja za stavljanje u promet, tj. odobrenje za stavljanje u promet za pedijatrijsku primjenu. Odobrenje za stavljanje u promet za pedijatrijsku primjenu trebalo bi se izdavati u skladu s postojećim postupcima za odobravanje stavljanja u promet, ali bi se takvo odobrenje trebalo primjenjivati samo na lijekove razvijene isključivo za primjenu kod pedijatrijske populacije. Za lijek za koji je izdano odobrenje za stavljanje u promet za pedijatrijsku primjenu trebalo bi biti moguće zadržati robnu marku postojećeg lijeka koji je odobren za odraslu populaciju kako bi se iskoristila prepoznatljivost robne marke i istodobno ostvarilo pravo na regulatornu zaštitu povezanu s novim odobrenjem za stavljanje u promet.
- (120) Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za pedijatrijsku primjenu trebao bi uključivati podnošenje podataka u vezi s primjenom lijeka kod pedijatrijske populacije koji su prikupljeni u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja. Ti podaci mogu potjecati iz objavljene literature ili novih studija. Također bi trebalo biti moguće u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za pedijatrijsku primjenu upućivati na podatke sadržane u dokumentaciji lijeka koji je odobren ili koji je bio odobren u Uniji. Time se želi uvesti dodatni poticaj kako bi se potaknulo MSP-ove, uključujući proizvođače generičkih lijekova, na razvijanje lijekova za pedijatrijsku populaciju koji nisu zaštićeni patentom.
- (121) Planovi pedijatrijskog istraživanja mogu se iz različitih razloga prekinuti unatoč mogućim pozitivnim rezultatima već provedenih studija u pogledu liječenja djece. Agencija bi trebala prikupljati i objavljevati informacije o takvim prekidima te

razlozima za prekid radi informiranja eventualnih trećih strana koje bi mogle biti zainteresirane za nastavak spomenutih studija.

- (122) Radi povećanja transparentnosti u vezi s kliničkim ispitivanjima koja se provode kod djece u trećim zemljama i na koja se upućuje u planu pedijatrijskog istraživanja ili koja nositelj odobrenja za stavljanje u promet provodi neovisno o planu pedijatrijskog istraživanja, informacije o tim kliničkim ispitivanjima trebalo bi uvrstiti u bazu podataka EU-a o kliničkim ispitivanjima koja je uspostavljena Uredbom (EU) br. 536/2014.
- (123) Sažetak rezultata svih pedijatrijskih kliničkih ispitivanja koja su uvrštena u bazu podataka EU-a o kliničkim ispitivanjima uspostavljenu Uredbom (EU) br. 536/2014 trebalo staviti na raspolaganje javnosti u roku od šest mjeseci od završetka kliničkih ispitivanja, osim ako to nije moguće iz opravdanih znanstvenih razloga.
- (124) Radi rasprave o prioritetima u razvoju lijekova, posebno kad je riječ o nezadovoljenim medicinskim potrebama u području lijekova za djecu, te radi koordinacije studija povezanih s lijekovima za pedijatrijsku primjenu, Agencija bi trebala uspostaviti europsku mrežu sastavljenu od predstavnika pacijenata, pripadnika akademske zajednice, subjekata koji razvijaju lijekove, istraživača i istraživačkih centara sa sjedištem u Uniji ili Europskom gospodarskom prostoru.
- (125) Trebalo bi osigurati financijska sredstva Unije za sve aspekte rada Agencije koji proizlazi iz aktivnosti povezanih s lijekovima za pedijatrijsku primjenu, kao što je ocjena planova pedijatrijskog istraživanja, izuzeće od plaćanja naknade za znanstveni savjet i mjere informiranja i transparentnosti, uključujući bazu podataka pedijatrijskih studija i mrežu.
- (126) Potrebno je poduzeti mjere za nadzor lijekova koje je odobrila Unija, a posebno za pojačani nadzor nad nepoželjnim djelovanjem tih lijekova, u okviru farmakovigilancijskih aktivnosti Unije, kako bi se osiguralo brzo povlačenje iz prometa svih lijekova koji u uobičajenim uvjetima uporabe daju negativan omjer koristi i rizika.
- (127) Trebalo bi zadržati glavne zadaće Agencije u području farmakovigilancije koje su utvrđene u Uredbi (EZ) br. 726/2004. To uključuje upravljanje Unijinom farmakovigilancijskom bazom podataka i mrežom za obradu podataka („baza podataka Eudravigilance”), koordinaciju obavijesti o sigurnosti koje dostavljaju države članice te informiranje javnosti o pitanjima povezanim sa sigurnosti. Baza podataka Eudravigilance trebala bi biti jedinstvena točka za primanje farmakovigilancijskih informacija. Države članice stoga nositeljima odobrenja za stavljanje u promet ne bi trebale nametati dodatne zahtjeve u pogledu izvješćivanja. Navedena baza podataka trebala bi biti u cijelosti i neprekidno dostupna državama članicama, Agenciji i Komisiji te bi u odgovarajućem opsegu trebala biti dostupna nositeljima odobrenja za stavljanje u promet i javnosti.
- (128) Radi poboljšanja učinkovitosti nadzora tržišta, Agencija bi trebala biti odgovorna za koordinaciju farmakovigilancijskih aktivnosti država članica. Potrebno je donijeti niz odredbi kojima će se utvrditi strogi i učinkoviti postupci farmakovigilancije, nadležnom tijelu države članice omogućiti da poduzme privremene hitne mjere, uključujući uvođenje izmjena u odobrenje za stavljanje u promet, te dopustiti da se u bilo kojem trenutku provede ponovna procjena omjera koristi i rizika određenog lijeka.
- (129) Znanstveni i tehnološki napredak u analitici podataka i podatkovnoj infrastrukturi ključni su za razvoj, odobravanje i nadzor lijekova. Digitalna transformacija utjecala je

na regulatorno odlučivanje na način da se ono sada u većoj mjeri oslanja na podatke te je povećala mogućnosti pristupa dokazima tijekom cijelog životnog ciklusa lijeka. Ovom se Uredbom priznaje iskustvo i mogućnost Agencije da analizira i pristupa podacima koji su dostavljeni neovisno o podnositelju zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet. Na temelju toga Agencija bi trebala preuzeti inicijativu za ažuriranje sažetka opisa svojstava lijeka u slučaju kad novi podaci o djelotvornosti ili sigurnosti lijeka utječu na omjer koristi i rizika lijeka.

- (130) Osim toga, prikladno je Komisiji povjeriti, u bliskoj suradnji s Agencijom i nakon savjetovanja s državama članicama, zadaću koordinacije izvršenja različitih nadzornih nadležnosti dodijeljenih državama članicama, a posebno zadaću pružanja informacija o lijekovima i zadaću provjere poštovanja dobre proizvođačke, laboratorijske i kliničke prakse.
- (131) Potrebno je osigurati koordiniranu provedbu postupaka Unije za odobravanje stavljanja u promet lijekova i postupaka država članica za odobravanje stavljanja u promet, koji su već u znatnoj mjeri usklađeni [revidiranom Direktivom 2001/83/EZ].
- (132) Unija i države članice razvile su postupak koji se temelji na znanstvenim dokazima, a kojim se nadležnim tijelima omogućuje određivanje relativne djelotvornosti novih ili postojećih lijekova. Taj se postupak posebno usredotočuje na dodanu vrijednost lijeka u odnosu na druge nove ili postojeće zdravstvene tehnologije, međutim, ta se ocjena ne bi trebala provoditi u kontekstu odobravanja stavljanja u promet, u vezi s kojim je dogovoreno da bi trebalo zadržati osnovne kriterije. U tom je pogledu korisno omogućiti prikupljanje informacija o metodama koje države članice primjenjuju za određivanje terapijske koristi svakog novog lijeka.
- (133) Regulatorna sigurna testna okruženja mogu pružiti priliku za unapređenje regulative proaktivnim regulatornim učenjem, čime se regulatornim tijelima omogućuje da steknu bolje znanje o regulatornim pitanjima i pronađu najbolja sredstva za reguliranje inovacija na temelju konkretnih dokaza, posebno u vrlo ranoj fazi razvoja lijeka, što može biti posebno važno s obzirom na veliku nesigurnost i disruptivne izazove, kao i pri pripremi novih politika. Regulatorna sigurna testna okruženja pružaju strukturirani kontekst za eksperimentiranje i, prema potrebi, omogućuju testiranje inovativnih tehnologija, proizvoda, usluga ili pristupa u stvarnom okruženju – trenutačno posebno u kontekstu digitalizacije ili primjene umjetne inteligencije i strojnog učenja tijekom životnog ciklusa lijekova, od otkrivanja preko razvoja do primjene lijekova – u ograničenom vremenskom razdoblju i u ograničenom dijelu sektora ili područja pod regulatornim nadzorom, čime se osigurava uspostava odgovarajućih zaštitnih mjera. U svojim zaključcima od 23. prosinca 2020. Vijeće je potaknulo Komisiju da razmotri primjenu regulatornih sigurnih testnih okruženja pri izradi i reviziji zakonodavstva.
- (134) U području lijekova uvijek mora biti zajamčena visoka razina zaštite, među ostalim, građana, potrošača i zdravlja, pravna sigurnost, ravnopravni uvjeti i pošteno tržišno natjecanje te se moraju poštovati postojeće razine zaštite.
- (135) Uspostava regulatornog sigurnog testnog okruženja trebala bi se temeljiti na odluci Komisije donesenoj nakon preporuke Agencije. Takva bi se odluka trebala temeljiti na detaljnom planu u kojem se prikazuju posebnosti sigurnog testnog okruženja i opisuju proizvodi koji će njime biti obuhvaćeni. Regulatorno sigurno testno okruženje trebalo bi biti vremenski ograničeno i trebalo bi se moći prekinuti u bilo kojem trenutku zbog razloga povezanih s javnim zdravljem. Iskustva stečena iz regulatornog sigurnog testnog okruženja trebala bi se primijeniti za buduće izmjene zakonodavnog okvira

kako bi se u propise o lijekovima u potpunosti uključili određeni inovativni aspekti. Ako je to primjereno, Komisija može izraditi prilagođene okvire na temelju rezultata regulatornog sigurnog testnog okruženja.

- (136) Nestašice lijekova predstavljaju sve veću prijetnju javnom zdravlju i potencijalno ozbiljan rizik za zdravlje pacijenata u Uniji te mogu ozbiljno utjecati na pravo pacijenata na pristup odgovarajućem liječenju. Temeljni uzroci nestašica su višestruki, a problemi su utvrđeni duž cijelog farmaceutskog vrijednosnog lanca, od problema s kakvoćom do problemi u proizvodnji. Nestašice lijekova osobito mogu biti posljedica poremećaja u lancu opskrbe te slabosti koje utječu na opskrbu ključnim sastojcima i komponentama. Stoga bi, kako bi se spriječile nestašice, svi nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali imati planove za sprečavanje nestašica. Agencija bi nositeljima odobrenja za stavljanje u promet trebala pružiti smjernice o pristupima za lakšu provedbu tih planova.
- (137) Kako bi se postigla veća sigurnost opskrbe lijekovima na unutarnjem tržištu i time doprinijelo visokoj razini zaštite javnog zdravlja, primjereno je u ovoj Uredbi uskladiti pravila o praćenju stvarnih ili mogućih nestašica lijekova i izvješćivanju o njima, uključujući postupke te odgovarajuće uloge i obveze uključenih subjekata. Važno je osigurati stalnu opskrbu lijekovima, koja se u cijeloj Europi često uzima zdravo za gotovo. To osobito vrijedi za najkritičnije lijekove koji su ključni za osiguravanje kontinuiteta skrbi, pružanje kvalitetne zdravstvene skrbi i jamčenje visoke razine zaštite javnog zdravlja u Europi.
- (138) Nacionalna nadležna tijela trebala bi biti ovlaštena za praćenje nestašica lijekova odobrenih prema nacionalnom i centraliziranom postupku, na temelju prijave nositelja odobrenja za stavljanje u promet. Agencija bi trebala biti ovlaštena za praćenje nestašica lijekova odobrenih prema centraliziranom postupku, također na temelju prijave nositelja odobrenja za stavljanje u promet. U slučaju kritičnih nestašica, nadležna tijela i Agencija trebali bi koordinirati svoje aktivnosti pri upravljanju tim kritičnim nestašicama, neovisno o tome je li lijek za koji je utvrđena kritična nestašica odobren za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku ili je za njega izdano nacionalno odobrenje za stavljanje u promet. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet i drugi relevantni subjekti moraju dostaviti relevantne informacije na temelju kojih će se pratiti nestašice. Nestašicu određenog lijeka koji se stavlja u promet u dotičnoj državi članici nadležnom tijelu mogu prijaviti i veleprodaje te druge osobe ili pravni subjekti, među ostalim organizacije pacijenata ili zdravstveni djelatnici. Izvršna upravljačka skupina za nestašice i sigurnost lijekova („upravljačka skupina za nestašice lijekova” (MSSG)) koja je već osnovana u okviru Agencije na temelju Uredbe (EU) 2022/123 Europskog parlamenta i Vijeća²¹ trebala bi donijeti popis kritičnih nestašica lijekova te osigurati praćenje tih nestašica od strane Agencije. MSSG bi trebao donijeti popis kritičnih lijekova koji su odobreni u skladu s [revidiranom Direktivom 2001/83/EZ] ili ovom Uredbom kako bi se mogla pratiti opskrba tim lijekovima. MSSG može dati preporuke o mjerama koje trebaju poduzeti nositelji odobrenja za stavljanje u promet, države članice, Komisija i drugi subjekti kako bi uklonili kritične nestašice ili zajamčili sigurnost opskrbe tržišta tim kritičnim lijekovima. Komisija može donijeti provedbene akte kako bi osigurala da nositelji

²¹ Uredba (EU) 2022/123 Europskog parlamenta i Vijeća od 25. siječnja 2022. o pojačanoj ulozi Europske agencije za lijekove u pripravnosti za krizne situacije i upravljanju njima u području lijekova i medicinskih proizvoda (SL L 20, 31.1.2022., str. 1.).

odobrenja za stavljanje u promet, veleprodaje i drugi relevantni subjekti poduzmu prikladne mjere, uključujući uspostavu i održavanje zaliha za nepredviđene situacije.

- (139) Kako bi se osigurao kontinuitet opskrbe i dostupnost kritičnih lijekova na tržištu trebalo bi utvrditi pravila o prijenosu odobrenja za stavljanje u promet prije trajnog prestanka stavljanja na tržište. Takav se prijenos ne bi trebao smatrati izmjenom.
- (140) Prepoznato je da bolji pristup informacijama doprinosi osvješćivanju javnosti i pruža joj mogućnost da iznese svoja opažanja, a tijelima omogućuje da ta opažanja uzmu u obzir. Javnost bi stoga trebala imati pristup informacijama u registru lijekova Unije, bazi podataka Eudravigilance i bazi podataka o proizvodnji i prometu na veliko, nakon što nadležno tijelo izbriše sve poslovno povjerljive informacije. Uredbom (EZ) br. 1049/2001 Europskog parlamenta i Vijeća²² daje se najveći mogući učinak pravu javnog pristupa dokumentima te se utvrđuju opća načela i ograničenja takvog pristupa. Agencija bi stoga trebala omogućiti što širi pristup dokumentima, pri čemu pravo na informacije mora pažljivo uskladiti s postojećim zahtjevima u pogledu zaštite podataka. Određene javne i privatne interese, kao što su osobni podaci ili poslovno povjerljive informacije, trebalo bi zaštititi putem izuzeća u skladu s Uredbom (EZ) br. 1049/2001.
- (141) Kako bi se osiguralo izvršenje određenih obveza u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu izdanim u skladu s ovom Uredbom, Komisija bi trebala moći izreći financijske sankcije. Pri procjeni odgovornosti za neispunjavanje tih obveza i izricanju takvih sankcija, važno je da postoje načini da se uzme u obzir činjenica da nositelji odobrenja za stavljanje u promet mogu biti dio većeg gospodarskog subjekta. U protivnom postoji očit i utvrdiv rizik izbjegavanja odgovornosti za neispunjavanje tih obveza, što bi moglo utjecati na mogućnost izricanja djelotvornih, proporcionalnih i odvraćajućih sankcija. Izrečene sankcije trebale bi biti djelotvorne, proporcionalne i odvraćajuće, uzimajući u obzir okolnosti konkretnog slučaja. Radi osiguravanja pravne sigurnosti u provedbi postupka zbog povrede, nužno je utvrditi najviše iznose sankcija. Ti najviši iznosi sankcija ne bi se smjeli određivati u odnosu na promet ostvaren prodajom određenog lijeka, već u odnosu na dotični gospodarski subjekt.
- (142) Radi dopune ili izmjene određenih elemenata ove Uredbe koji nisu ključni, ovlasti za donošenje akata u skladu s člankom 290. Ugovora o funkcioniranju Europske unije („UFEU”) trebalo bi delegirati Komisiji u pogledu utvrđivanja situacija u kojima mogu biti potrebne studije djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja; u pogledu utvrđivanja kategorija lijekova za koje se može izdati odobrenje za stavljanje u promet podložno ispunjenju određenih obveza te u pogledu utvrđivanja postupaka i zahtjeva za izdavanje i obnovu takvog odobrenja za stavljanje u promet; u pogledu utvrđivanja iznimki od izmjena te kategorija u koje treba razvrstati izmjene, utvrđivanja postupaka za razmatranje zahtjeva za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet te određivanja uvjeta i postupaka za suradnju s trećim zemljama i međunarodnim organizacijama za razmatranje zahtjeva za takve izmjene; u pogledu uspostavljanja postupaka za razmatranje zahtjeva za prijenos odobrenja za stavljanje u promet te u pogledu utvrđivanja postupaka i pravila za uvođenje novčanih kazni ili periodičnih penala za neispunjavanje obveza iz ove Uredbe te uvjeta i načina njihove naplate. Komisija bi trebala biti ovlaštena za donošenje dodatnih mjera kojima se utvrđuju

²² Uredba (EZ) br. 1049/2001 Europskog parlamenta i Vijeća od 30. svibnja 2001. o javnom pristupu dokumentima Europskog parlamenta, Vijeća i Komisije (SL L 145, 31.5.2001., str. 43.).

situacije u kojima mogu biti potrebne studije djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja. Posebno je važno da Komisija tijekom svojeg pripremnog rada provede odgovarajuća savjetovanja, uključujući ona na razini stručnjaka, te da se ta savjetovanja provedu u skladu s načelima utvrđenima u Međuinstitucijskom sporazumu Europskog parlamenta, Vijeća Europske unije i Europske komisije o boljoj izradi zakonodavstva od 13. travnja 2016²³. Osobito, s ciljem osiguravanja ravnopravnog sudjelovanja u pripremi delegiranih akata, Europski parlament i Vijeće primaju sve dokumente istodobno kada i stručnjaci iz država članica te njihovi stručnjaci sustavno imaju pristup sastancima stručnih skupina Komisije koji se odnose na pripremu delegiranih akata.

- (143) Radi osiguravanja jedinstvenih uvjeta za provedbu ove Uredbe u pogledu odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu, Komisiji bi trebalo dodijeliti provedbene ovlasti. Provedbene ovlasti koje se odnose na izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku i suspendiranje, ukidanje ili povlačenje tih odobrenja te na odobravanje vaučera, uspostavu i izmjenu regulatornih sigurnih testnih okruženja i odluke o regulatornom statusu lijekova trebale bi se izvršavati u skladu s Uredbom (EU) 182/2011.
- (144) Člankom 91. Uredbe (EU) br. 536/2014 trenutno je propisano da se ta uredba primjenjuje ne dovodeći u pitanje, među ostalim, direktive 2001/18/EZ i 2009/41/EZ.
- (145) Iskustvo kliničkih ispitivanja provedenih na ispitivanim lijekovima koji sadržavaju GMO-e ili se od njih sastoji pokazalo je da je postupak za postizanje usklađenosti sa zahtjevima direktiva 2001/18/EZ i 2009/41/EZ u pogledu procjene rizika za okoliš i suglasnosti nadležnog tijela države članice složen i da može biti dugotrajan.
- (146) Složenost tog postupka znatno se povećava u slučaju multicentričnih kliničkih ispitivanja koja se provode u više država članica jer naručitelji kliničkih ispitivanja moraju istodobno podnijeti više zahtjeva za odobrenje nadležnim tijelima u više država članica. Osim toga, nacionalni zahtjevi i postupci za procjenu rizika za okoliš i pisano odobrenje nadležnih tijela na temelju zakonodavstva o GMO-u znatno se razlikuju među državama članicama jer neke države članice primjenjuju Direktivu 2001/18/EZ, dok druge primjenjuju Direktivu 2009/41/EZ, a neke države članice primjenjuju Direktivu 2009/41/EZ ili Direktivu 2001/18/EZ ovisno o posebnim okolnostima kliničkog ispitivanja. Stoga nije moguće unaprijed utvrditi nacionalni postupak koji treba slijediti.
- (147) Stoga je posebno teško provoditi multicentrična klinička ispitivanja u kojima sudjeluje više država, koja se provode na ispitivanim lijekovima koji sadržavaju GMO-e ili se od njih sastoji.
- (148) Jedan je od ciljeva Uredbe (EU) br. 536/2014 osigurati da države članice uključene u ispitivanje provode jedno koordinirano i usklađeno ocjenjivanje zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja, pri čemu jedna država članica vodi koordinaciju ocjenjivanja (država članica izvjestiteljica).
- (149) Stoga je primjereno predvidjeti centralizirano ocjenjivanje procjene rizika za okoliš uz sudjelovanje stručnjaka iz nacionalnih nadležnih tijela.
- (150) Člankom 5. Direktive 2001/18/EZ propisano je da se postupci odobravanja za namjerno uvođenje u okoliš GMO-a i povezana pravila opisana u člancima od 6. do

²³ SL L 123, 12.5.2016., str. 1.

11. te direktive ne primjenjuju na medicinske tvari i spojeve za ljudsku uporabu ako su odobreni pravnim aktima Unije koji ispunjavaju kriterije navedene u tom članku.

- (151) Zahtjev za posjedovanje odobrenja za proizvodnju ili uvoz ispitivanih lijekova u Uniji u skladu s člankom 61. stavkom 2. točkom (a) Uredbe (EU) br. 536/2014 trebalo bi proširiti na ispitivane lijekove koji sadržavaju ili se sastoje od GMO-a iz Direktive 2009/41/EZ.
- (152) Kako bi se osiguralo učinkovito funkcioniranje Uredbe (EU) br. 536/2014, razborito je definirati poseban postupak odobravanja za namjerno uvođenje djelatnih tvari i spojeva za humanu primjenu koji sadržavaju ili se sastoje od GMO-a, koji ispunjavaju zahtjeve iz članka 5. Direktive 2001/18/EZ, te uzimajući u obzir posebna svojstva djelatnih tvari i spojeva.
- (153) Detaljna pravila o financijskim sankcijama u slučaju nepoštovanja određenih obveza utvrđenih u ovoj Uredbi navedena su u Uredbi Komisije (EZ) br. 658/2007²⁴. Ta bi pravila trebalo zadržati, međutim, primjereno ih je konsolidirati tako da njihovi ključni elementi i popis u kojem se te obveze navode postanu sastavni dio ove Uredbe, pri čemu bi trebalo zadržati delegiranje ovlasti koje Komisiji omogućuje da ovu Uredbu dopuni utvrđivanjem postupaka za izricanje takvih financijskih sankcija. Radi pravne sigurnosti primjereno je pojasniti da Uredba Komisije (EZ) br. 2141/96²⁵ ostaje na snazi i nastavlja se primjenjivati, osim ako se i sve dok se ne stavi izvan snage. Iz istog bi razloga trebalo pojasniti da uredbe (EZ) br. 2049/2005²⁶, br. 507/2006²⁷, br. 658/2007 i (EZ) br. 1234/2008²⁸ ostaju na snazi i nastavljaju se primjenjivati, osim ako se i sve dok se ne stave izvan snage.
- (154) Ova se Uredba temelji na dvostrukoj pravnoj osnovi članka 114. i članka 168. stavka 4. točke (c) UFEU-a. Cilj joj je ostvariti unutarnje tržište u pogledu lijekova za humanu primjenu, polazeći od visoke razine zaštite zdravlja. Ovom se Uredbom istodobno utvrđuju visoki standardi kakvoće i sigurnosti lijekova kako bi se uklonile uobičajene zabrinutosti u pogledu sigurnosti tih lijekova. Oba se cilja nastoje istodobno postići. Ta su dva cilja neodvojivo povezana i nisu podređeni jedan drugome. U pogledu članka 114. UFEU-a, ovom se Uredbom osniva Europska agencija za lijekove i utvrđuju posebne odredbe o središnjem odobravanju lijekova, čime se osigurava funkcioniranje unutarnjeg tržišta i slobodno kretanje lijekova. U pogledu članka 168. stavka 4. točke (c) UFEU-a, ovom se Uredbom utvrđuju visoki standardi kvalitete i sigurnosti lijekova.

²⁴ Uredba Komisije (EZ) br. 658/2007 od 14. lipnja 2007. o novčanim kaznama u slučaju kršenja određenih obveza vezanih uz odobrenja za stavljanje u promet dana u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 155, 15.6.2007., str. 10.).

²⁵ Uredba Komisije (EZ) br. 2141/96 od 7. studenoga 1996. o ispitivanju zahtjeva za prijenos odobrenja za stavljanje u promet lijeka obuhvaćenog Uredbom Vijeća (EZ) br. 2309/93 (SL L 286, 8.11.1996., str. 6.).

²⁶ Uredba Komisije (EZ) br. 2049/2005 od 15. prosinca 2005. o utvrđivanju, u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća, pravila za naknade koje mikro, mala i srednja poduzeća plaćaju Europskoj agenciji za lijekove, te pravila za primanje administrativne pomoći koju Europska agencija za lijekove pruža mikro, malim i srednjim poduzećima (SL L 329, 16.12.2005., str. 4.).

²⁷ Uredba Komisije (EZ) br. 507/2006 od 29. ožujka 2006. o uvjetnom odobrenju za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu koji su obuhvaćeni Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 92, 30.3.2006., str. 6.).

²⁸ Uredba Komisije (EZ) br. 1234/2008 od 24. studenoga 2008. o razmatranju izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu i veterinarsko-medicinskih proizvoda (SL L 334, 12.12.2008., str. 7.).

- (155) Ovom se Uredbom poštuju temeljna prava i uzimaju u obzir načela koja su priznata posebice Poveljom Europske unije o temeljnim pravima, osobito ljudsko dostojanstvo, integritet osobe, prava djeteta, poštovanje privatnog i obiteljskog života, zaštita osobnih podataka te sloboda umjetnosti i znanosti.
- (156) Cilj je ove Uredbe osigurati odobravanje visokokvalitetnih lijekova, uključujući za pedijatrijske pacijente i pacijente koji boluju od rijetkih bolesti u cijeloj Uniji. Ako taj cilj ne mogu dostatno ostvariti države članice, nego se zbog njegova opsega on na bolji način može ostvariti na razini Unije, Unija može donijeti mjere u skladu s načelom supsidijarnosti utvrđenim u članku 5. Ugovora o Europskoj uniji. U skladu s načelom proporcionalnosti utvrđenim u tom članku, ova Uredba ne prelazi ono što je potrebno za ostvarivanje tog cilja.

DONIJELI SU OVU UREDBU:

POGLAVLJE I. PREDMET, PODRUČJE PRIMJENE I DEFINICIJE

Članak 1.

Predmet i područje primjene

Ovom se Uredbom utvrđuju postupci Unije za odobravanje, nadzor i farmakovigilanciju lijekova za humanu primjenu na razini Unije, uspostavljaju pravila i postupci na razini Unije i država članica u pogledu sigurnosti opskrbe lijekovima te utvrđuju odredbe o upravljanju Europskom agencijom za lijekove („Agencija”) osnovanom Uredbom (EZ) br. 726/2004, koja provodi zadaće povezane s lijekovima za humanu primjenu utvrđene u ovoj Uredbi, Uredbi (EU) br. 2019/6 i drugim relevantnim pravnim aktima Unije.

Ova Uredba ne utječe na ovlasti tijela država članica u pogledu određivanja cijena lijekova ili njihova uključivanja u okvir nacionalnog zdravstvenog sustava ili programa socijalne sigurnosti na temelju zdravstvenih, gospodarskih i socijalnih uvjeta. Države članice iz podataka navedenih u odobrenju za stavljanje u promet mogu odabrati one terapijske indikacije i veličine pakiranja koje će pokrivati njihova tijela socijalne sigurnosti.

Članak 2.

Definicije

Za potrebe ove Uredbe primjenjuju se definicije utvrđene u članku 4. [revidirane Direktive 2001/83/EZ²⁹].

Primjenjuju se i sljedeće definicije:

1. „veterinarski lijek” znači lijek kako je definiran u članku 4. točki 1. Uredbe (EU) 2019/6;
2. „lijek kojem je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti” znači lijek u postupku razvoja kojem je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti odlukom iz članka 64. stavka 4.;
3. „lijek za rijetke bolesti” znači lijek za koji je izdano odobrenje za stavljanje u promet lijeka za rijetke bolesti iz članka 69.;

²⁹ [Naziv revidirane Direktive 2001/83/EZ, datum (SL L XX, XX.XX.XXX., str. X.)]

4. „sponzor lijeka za rijetke bolesti” znači bilo koja pravna ili fizička osoba s poslovnim nastanom u Uniji koja je podnijela zahtjev za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti ili joj je odobren status lijeka za rijetke bolesti odlukom iz članka 64. stavka 4.;
5. „sličan lijek” znači lijek koji sadržava jednu ili više djelatnih tvari sličnih onima sadržanima u trenutačno odobrenom lijeku za rijetke bolesti i koji je namijenjen istoj terapijskoj indikaciji;
6. „slična djelatna tvar” znači istovjetna djelatna tvar ili djelatna tvar s istim osnovnim svojstvima molekulske strukture (ali ne nužno s potpuno istovjetnim svim svojstvima molekulske strukture) koja ima isti mehanizam djelovanja. U slučaju lijekova za naprednu terapiju, za koje nije moguće u potpunosti definirati osnovna svojstva molekulske strukture, sličnost između dvije djelatne tvari ocjenjuje se na temelju bioloških i funkcionalnih karakteristika;
7. „značajna korist” znači klinički relevantna prednost ili velik doprinos lijeka za rijetke bolesti liječenju pacijenta ako takva prednost ili doprinos koristi znatnom dijelu ciljane populacije;
8. „klinički superioran” znači da je za lijek dokazano da pruža značajnu terapijsku ili dijagnostičku prednost u odnosu na lijek za rijetke bolesti, na jedan ili više sljedećih načina:
 - (a) djelotvorniji je od odobrenog lijeka za rijetke bolesti u znatnom dijelu ciljane populacije;
 - (b) pruža veću sigurnost od odobrenog lijeka u znatnom dijelu ciljane populacije;
 - (c) u izuzetnim slučajevima, kad nisu dokazane ni veća sigurnost ni veća djelotvornost, dokazano je da lijek na drugi način znatno doprinosi boljoj dijagnostici ili liječenju pacijenta;
11. „odobrenje za stavljanje u promet lijeka za pedijatrijsku primjenu” znači odobrenje za stavljanje u promet koje se izdaje za lijek za humanu primjenu koji nije zaštićen svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju Uredbe (EZ) br. 469/2009 Europskog parlamenta i Vijeća o svjedodžbi o dodatnoj zaštiti za lijekove za humanu primjenu³⁰ [Ured za publikacije: zamijeniti upućivanje novim instrumentom kad bude donesen] ni patentom koji omogućuje izdavanje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti, koje obuhvaća isključivo terapijske indikacije koje su relevantne za primjenu kod pedijatrijske populacije, ili njezinih podskupina, uključujući prikladnu jačinu, farmaceutski oblik ili put primjene tog lijeka;
12. „regulatorno sigurno testno okruženje” znači regulatorni okvir tijekom kojeg se u kontroliranom okruženju mogu razviti, potvrditi i ispitati inovativna ili prilagođena regulatorna rješenja koja omogućuju razvoj i odobravanje inovativnih lijekova za koje je vjerojatno da su obuhvaćeni područjem primjene ove Uredbe, na temelju posebnog plana i u ograničenom razdoblju pod regulatornim nadzorom;
13. „kritični lijek” znači lijek zbog čije nedovoljne ponude nastaje ozbiljna šteta ili rizik od ozbiljne štete za pacijente, a utvrđen je primjenom metodologije iz članka 130. stavka 1. točke (a);

³⁰ Uredba (EZ) br. 469/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o svjedodžbi o dodatnoj zaštiti za lijekove (SL L 152, 16.6.2009., str. 1.)

14. „nestašica” znači situacija u kojoj opskrba lijekom koji je odobren i stavljen u promet u državi članici ne zadovoljava potražnju za tim lijekom u toj državi članici;
15. „kritična nestašica u državi članici” znači nestašica lijeka za koji na tržištu u toj državi članici nije dostupan prikladan alternativni lijek i ta se nestašica ne može ukloniti;
16. „kritična nestašica” znači kritična nestašica u državi članici za čije se uklanjanje smatra nužnim poduzeti koordinirano djelovanje na razini Unije u skladu s ovom Uredbom.

Članak 3.

Lijekovi odobreni prema centraliziranom postupku

1. Lijek uvršten na popis u Prilogu I. stavlja se u promet u Uniji samo ako je Unija za taj lijek izdala odobrenje za stavljanje u promet u skladu s ovom Uredbom („odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku”).
2. Za lijek koji nije uvršten na popis u Prilogu I. može se izdati odobrenje za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku u skladu s ovom Uredbom ako proizvod ispunjava najmanje jedan od sljedećih zahtjeva:
 - (a) podnositelj zahtjeva dokazao je da lijek predstavlja značajnu terapijsku, znanstvenu ili tehničku inovaciju ili da je izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s ovom Uredbom u interesu zdravlja pacijenata na razini Unije, uključujući u pogledu antimikrobne rezistencije i lijekova za izvanredna stanja u području javnog zdravlja;
 - (b) riječ je o lijeku namijenjenom isključivo za pedijatrijsku primjenu.
3. Za homeopatske lijekove ne izdaje se odobrenje za stavljanje u promet u skladu s ovom Uredbom.
4. Komisija izdaje i nadzire odobrenja za stavljanje u promet izdana prema centraliziranom postupku za lijekove za humanu primjenu u skladu s poglavljem II.
5. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 175. radi izmjene Priloga I. kako bi se prilagodio tehničkom i znanstvenom napretku.

Članak 4.

Odobranje od strane država članica generičkih lijekova centralizirano odobrenih lijekova

Nadležna tijela država članica mogu, u skladu s [revidiranom Direktivom 2001/83/EZ], odobriti generički lijek referentnog lijeka koji je odobrila Unija, pod sljedećim uvjetima:

- (a) zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesen je u skladu s člankom 9. [revidirane Direktive 2001/83/EZ];
- (b) sažetak opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku u svim su bitnim pogledima u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka i uputom o lijeku za lijek koji je odobrila Unija.

Točka (b) prvi podstavak ne primjenjuje se na dijelove sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku koji se odnose na indikacije, doziranja, farmaceutske oblike, načine i putove primjene ili druge načine na koje se može primjenjivati lijek koji su u trenutku stavljanja generičkog lijeka u promet još bili pokriveni patentom ili svjedodžbom o dodatnoj zaštiti lijeka te ako je

podnositelj zahtjeva za generički lijek zatražio da se te informacije ne uključe u odobrenje za stavljanje u promet.

Poglavlje II.

OPĆE ODREDBE I PRAVILA O ZAHTJEVIMA ZA IZDAVANJE ODOBRENJA

ODJELJAK 1.

ZAHTJEV ZA IZDAVANJE ODOBRENJA PREMA CENTRALIZIRANOM POSTUPKU

Članak 5.

Podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji su obuhvaćeni ovom Uredbom mora imati poslovni nastan u Uniji. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je za stavljanje u promet tih lijekova, neovisno o tome stavlja li lijek u promet sam nositelj odobrenja ili jedna ili više osoba određenih u svrhu.
2. Podnositelj zahtjeva s Agencijom dogovara datum podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
3. Podnositelj zahtjeva Agenciji podnosi zahtjev za stavljanje u promet elektroničkim putem u formatima koje je Agencija stavila na raspolaganje.
4. Podnositelj zahtjeva odgovoran je za točnost informacija i dokumentacije koje je podnio u pogledu svojeg zahtjeva.
5. U roku od 20 dana od primitka zahtjeva Agencija provjerava jesu li podnesene sve informacije i sva dokumentacija koje se zahtijevaju u skladu s člankom 6. i sadržava li zahtjev bitne nedostatke koji bi mogli onemogućiti ocjenu lijeka te odlučuje o tome je li zahtjev valjan.
6. Ako Agencija smatra da je zahtjev nepotpun ili da sadržava bitne nedostatke koji bi mogli onemogućiti ocjenu lijeka, o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva i određuje rok za dostavu informacija i dokumentacije koje nedostaju. Agencija može jedanput produljiti taj rok.

Nakon što od podnositelja zahtjeva primi odgovore na zahtjev za dostavu informacija i dokumentacije koje nedostaju Agencija utvrđuje može li se zahtjev smatrati valjanim. Ako odbije potvrditi zahtjev, Agencija o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva te navodi razloge za odbijanje potvrđivanja zahtjeva.

Ako podnositelj zahtjeva u određenom roku ne dostavi informacije i dokumentaciju koje nedostaju, smatra se da je zahtjev povučen.
7. Agencija uz savjetovanje s Europskom komisijom i državama članicama sastavlja znanstvene smjernice za utvrđivanje bitnih nedostataka koji mogu onemogućiti ocjenu lijeka.

Članak 6.

Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku

1. Svaki zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka za humanu primjenu prema centraliziranom postupku posebno i u cijelosti sadržava podatke i dokumentaciju iz poglavlja II. [revidirane Direktive 2001/83/EZ]. U slučaju zahtjeva u skladu s člankom 6. stavkom 2. i člancima 10. i 12. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] to uključuje podnošenje neobrađenih podataka u elektroničkom obliku, u skladu s Prilogom II. te direktive.

Dokumentacija sadržava izjavu da klinička ispitivanja provedena izvan Unije udovoljavaju etičkim zahtjevima iz Uredbe (EU) br. 536/2014. Pri dostavi podataka i dokumentacije uzima se u obzir jedinstveni karakter zatraženog odobrenja svojstven Uniji te se u njima, osim u iznimnim slučajevima koji se odnose na primjenu prava o žigovima u skladu s Uredbom (EU) 2017/1001 Europskog parlamenta i Vijeća³¹, upotrebljava jedan naziv za lijek. Upotreba jednog naziva za lijek ne isključuje upotrebu dodatnih kvalifikatora ako su potrebni za određivanje različitih vrsta i veličina pakiranja dotičnog lijeka.

2. Za lijekove koji će vjerojatno omogućiti izniman terapijski napredak u dijagnozi, prevenciji ili liječenju po život opasnih, teško onesposobljavajućih ili teških i kroničnih stanja u Uniji, Agencija nakon savjetovanja s Odborom za lijekove za humanu primjenu u vezi sa zrelošću podataka o razvoju može podnositelju zahtjeva ponuditi ocjenjivanje u fazama cjelovitih paketa podataka za pojedinačne module podataka i dokumentacije iz stavka 1.

Agencija u bilo kojem trenutku može suspendirati ili ukinuti ocjenu u fazama ako Odbor za lijekove za humanu primjenu smatra da podneseni podaci nisu dovoljno zreli ili ako smatra da lijek više ne predstavlja izniman terapijski napredak. Agencija o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva.

3. Za zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet naplaćuje se naknada koja se plaća Agenciji za razmatranje zahtjeva.
4. Prema potrebi, zahtjev može sadržavati potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ili zahtjev za glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari ili drugu potvrdu o glavnoj dokumentaciji o kakvoći ili zahtjev iz članka 25. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
5. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mora dokazati da je primijenjeno načelo zamjene, smanjenja i poboljšanja ispitivanja na životinjama u znanstvene svrhe u skladu s Direktivom 2010/63/EU u pogledu svake studije na životinjama provedene u potporu zahtjevu.

Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne provodi ispitivanja na životinjama ako su dostupne znanstveno zadovoljavajuće metode ispitivanja koje ne uključuju ispitivanja na životinjama.

6. Agencija osigurava da se mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu izda u roku od 180 dana od primitka valjanog zahtjeva. U slučaju lijeka za humanu primjenu koji sadržava genetski modificirane organizme ili se od njih sastoji, Odbor u svojem mišljenju uzima obzir ocjenu procjene rizika za okoliš u skladu s člankom 8.

³¹ Uredba (EU) 2017/1001 Europskog parlamenta i Vijeća od 14. lipnja 2017. o žigu Europske unije (SL L 154, 16.6.2017., str. 1.).

Na temelju propisno obrazloženog zahtjeva Odbor za lijekove za humanu primjenu može zatražiti produljenje trajanja analize znanstvenih podataka navedenih u dokumentaciji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

7. Ako se zahtjev podnosi za odobravanje stavljanja u promet lijekova za humanu primjenu koji su od velikog interesa sa stajališta javnog zdravlja, a posebno sa stajališta terapijske inovacije, podnositelj zahtjeva može zatražiti provođenje ubrzanog postupka ocjene. Isto se primjenjuje na lijekove iz članka 60. Taj zahtjev mora biti propisno obrazložen.

Ako Odbor za lijekove za humanu primjenu prihvati zahtjev, rok iz članka 6. stavka 6. prvog podstavka skraćuje se na 150 dana.

Članak 7.

Procjena rizika za okoliš za lijekove koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje

1. Ne dovodeći u pitanje članak 22. [revidirane Direktive 2001/83/EZ], zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka za humanu primjenu koji sadržava genetski modificirane organizme ili se sastoji od genetski modificiranih organizama, kako su definirani u članku 2. stavku 2. Direktive 2001/18/EZ, prati procjena rizika za okoliš u kojoj se identificiraju i ocjenjuju mogući štetni učinci genetski modificiranih organizama na zdravlje ljudi i na okoliš.
2. Procjena rizika za okoliš lijeka iz stavka 1. provodi se u skladu s elementima opisanim u članku 8. te u skladu s posebnim zahtjevima iz Priloga II. [revidiranoj Direktivi 2001/83/EZ] na temelju načela utvrđenih u Prilogu II. Direktivi 2001/18/EZ uzimajući u obzir specifičnosti lijekova.
3. Članci od 13. do 24. Direktive 2001/18/EZ ne primjenjuju se na lijekove za humanu primjenu koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje.
4. Članci od 6. do 11. [revidirane Direktive 2001/18/EZ] te članci od 4. do 13. Direktive 2009/41/EZ ne primjenjuju se na postupke povezane s opskrbom i kliničkom uporabom, uključujući pakiranje i označivanje, distribuciju, skladištenje, prijevoz, pripremu za primjenu, primjenu, uništavanje ili odlaganje lijekova koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje, osim njihove proizvodnje, u sljedećim slučajevima:
 - (a) ako je država članica takve lijekove isključila iz odredaba [revidirane Direktive 2001/83/EZ] na temelju članka 3. stavka 1. te direktive;
 - (b) ako je država članica privremeno odobrila uporabu i distribuciju takvih lijekova na temelju članka 3. stavka 2. [revidirane Direktive 2001/83/EZ]; ili
 - (c) ako država članica takve lijekove stavlja na raspolaganje na temelju članka 26. stavka 1.
5. U slučajevima iz stavka 4. države članice provode odgovarajuće mjere kako bi se na najmanju moguću mjeru sveo predvidivi negativni utjecaj na okoliš koji je posljedica namjernog ili nenamjernog uvođenja u okoliš lijekova koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje.

Nadležna tijela država članica osiguravaju da informacije o uporabi lijekova iz stavka 4. budu dostupne i dostave se nadležnim tijelima utvrđenima Direktivom

2009/41/EZ, kad je to potrebno, a posebno u slučaju nesreće iz članka 14. i 15. Direktive 2009/41/EZ.

Članak 8.

Sadržaj procjene rizika za okoliš za lijekove koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje

Procjena rizika za okoliš iz članka 7. stavka 2. sadržava sljedeće elemente:

- (a) opis genetski modificiranog organizma i uvedenih modifikacija te karakterizaciju gotovog proizvoda;
- (b) identifikaciju i karakterizaciju opasnosti za okoliš, životinje i zdravlje ljudi;
- (c) karakterizaciju izloženosti, kojom se procjenjuje vjerojatnost ili mogućnost stvarne pojave utvrđenih opasnosti;
- (d) karakterizaciju rizika uzimajući u obzir veličinu svake moguće opasnosti te vjerojatnost ili mogućnost pojave tog štetnog učinka;
- (e) strategije za minimiziranje rizika koje se predlažu za uklanjanje utvrđenih rizika, uključujući posebne mjere za ograničavanje dodira s lijekom.

Članak 9.

Postupak procjene rizika za okoliš za lijekove koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje

1. Podnositelj zahtjeva Agenciji dostavlja procjenu rizika za okoliš iz članka 7. stavka 1.
Odbor za lijekove za humanu primjenu ocjenjuje procjenu rizika za okoliš.
2. Ako je riječ o lijekovima koji su prvi u klasi ili ako se tijekom ocjene dostavljene procjene rizika za okoliš pojavi novo pitanje, Odbor za lijekove za humanu primjenu, ili izvjestitelj, provodi potrebna savjetovanja s tijelima koja su države članice osnovale u skladu s Direktivom 2001/18/EZ. Može se savjetovati i s relevantnim tijelima Unije. Pojednostosti o postupku savjetovanja objavljuje Agencija najkasnije do [Ured za publikacije, unijeti datum: 12 mjeseci od datuma stupanja na snagu ove Uredbe].

Članak 10.

Ocjenjivanje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet koje provodi Odbor

1. Pri izradi svojeg mišljenja Odbor za lijekove za humanu primjenu provjerava udovoljavaju li podaci i dokumentacija koji su dostavljeni u skladu s člankom 6. zahtjevima [revidirane Direktive 2001/83/EZ] i ispituje jesu li ispunjeni uvjeti za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet iz ove Uredbe. Pri izradi svojeg mišljenja Odbor za lijekove za humanu primjenu može zahtijevati sljedeće:
 - (a) da službeni laboratorij za kontrolu lijekova ili laboratorij koji je za tu svrhu odredila država članica ispita lijek za humanu primjenu, njegove polazne materijale, sastojke i, ako je to potrebno, njegove međuproizvode ili druge sastavne tvari, kako bi se osiguralo da su metode kontrole kojima se koriste proizvođač i koje su opisane u dokumentaciji priloženoj zahtjevu zadovoljavajuće;

- (b) da podnositelj zahtjeva u određenom roku dopuni podatke priložene zahtjevu. U slučaju takvog zahtjeva, rok iz članka 6. stavka 6. prvog podstavka suspendira se dok se ne dostave zahtijevane dodatne informacije. Navedeni rok suspendira se i za vrijeme odobreno podnositelju zahtjeva za pripremu usmenih ili pisanih obrazloženja.
2. Ako u roku od 90 dana od potvrđivanja valjanosti zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i tijekom ocjenjivanja Odbor za lijekove za humanu primjenu smatra da kvaliteta ili zrelost dostavljenih podataka nisu dovoljne za završetak ocjenjivanja, ocjenjivanje se može zaustaviti. Odbor za lijekove za humanu primjenu sastavlja pisani sažetak s opisom nedostataka. Na temelju toga Agencija o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva i određuje mu rok za uklanjanje nedostataka. Zahtjev se suspendira dok podnositelj zahtjeva ne ukloni nedostatke. Ako podnositelj zahtjeva nedostatke ne ukloni u roku koji je odredila Agencija, smatra se da je zahtjev povučen.

Članak 11.

Certificiranje proizvođača

1. Nakon primitka pisanog zahtjeva Odbora za lijekove za humanu primjenu, država članica dostavlja podatke koji dokazuju da proizvođač lijeka ili uvoznik iz treće zemlje može proizvoditi dotični lijek ili provoditi potrebna kontrolna ispitivanja, ili oboje, u skladu s podacima i dokumentacijom koje je podnositelj zahtjeva dostavio u skladu s člankom 6.
2. Ako to smatra potrebnim za završetak ocjenjivanja, Odbor za lijekove za humanu primjenu od podnositelja zahtjeva može zahtijevati da se podvrgne posebnoj inspekciji proizvodne lokacije dotičnog lijeka.

Inspekcija se obavlja u roku iz članka 6. stavka 6. prvog podstavka, a provode je inspektori države članice koji su odgovarajuće kvalificirani. Inspektore mogu pratiti izvjestitelj ili stručnjak kojeg imenuje Odbor ili jedan ili više inspektora Agencije. Inspekcije se mogu provoditi nenajavljeno.

Ako se proizvodna lokacija nalazi u trećoj zemlji, inspekciju može obaviti Agencija na zahtjev države članice i u skladu s postupkom iz članka 52.

Članak 12.

Mišljenje Odbora

1. Agencija bez nepotrebne odgode obavješćuje podnositelja zahtjeva ako Odbor za lijekove za humanu primjenu smatra da:
- (a) zahtjev ne ispunjava kriterije za odobrenje za stavljanje u promet utvrđene u ovoj Uredbi;
 - (b) zahtjev ispunjava kriterije utvrđene u ovoj Uredbi podložno izmjenama sažetka opisa svojstava lijeka koje zahtijeva Agencija;
 - (c) zahtjev ispunjava kriterije utvrđene u ovoj Uredbi pod uvjetom da se provedu izmjene označivanja lijeka ili upute o lijeku koje zahtijeva Agencija kako bi se osigurala usklađenost s poglavljem VI. [revidirane Direktive 2001/83/EZ];
 - (d) ako je primjenjivo, zahtjev ispunjava kriterije utvrđene u člancima 18. i 19. podložno posebnim uvjetima iz tih članaka.

2. U roku od 12 dana od primitka mišljenja iz stavka 1., podnositelj zahtjeva može pisanim putem zatražiti od Agencije preispitivanje mišljenja. U tom slučaju, podnositelj zahtjeva Agenciji dostavlja detaljno obrazloženje svojeg zahtjeva u roku od 60 dana od primitka mišljenja.

Postupak preispitivanja može se odnositi samo na one točke mišljenja koje je prvotno naveo podnositelj zahtjeva i može se temeljiti samo na znanstvenim podacima koji su bili na raspolaganju kad je Odbor za lijekove za humanu primjenu donio početno mišljenje.

Odbor za lijekove za humanu primjenu preispituje svoje mišljenje u roku od 60 dana od primitka obrazloženog zahtjeva. Obrazloženje donesenog zaključka prilaže se konačnom mišljenju.

3. U roku od 12 dana od njegova donošenja, Agencija konačno mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu dostavlja Komisiji, državama članicama i podnositelju zahtjeva, zajedno s izvješćem u kojem se opisuje ocjena lijeka koju je proveo Odbor za lijekove za humanu primjenu i navodi obrazloženje njegovih zaključaka.
4. U slučaju povoljnog mišljenja za izdavanje dotičnog odobrenja za stavljanje u promet, mišljenju se prilažu sljedeći dokumenti:
- (a) sažetak opisa svojstava lijeka iz članka 62. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] koji odgovara ocjeni lijeka;
 - (b) preporuka o učestalosti dostavljanja periodičkih izvješća o sigurnosti lijeka;
 - (c) podaci o svim uvjetima ili ograničenjima koje je potrebno uvesti u odnosu na opskrbu ili uporabu dotičnog lijeka, uključujući uvjete pod kojima se lijek može staviti na raspolaganje pacijentima, u skladu s kriterijima iz poglavlja XII. [revidirane Direktive 2001/83/EZ];
 - (d) podaci o svim preporučenim uvjetima ili ograničenjima u pogledu sigurne i učinkovite uporabe lijeka;
 - (e) podaci o svim preporučenim mjerama za osiguravanje sigurne uporabe lijeka koje treba uključiti u sustav upravljanja rizikom;
 - (f) prema potrebi, podaci o preporučenoj obvezi provođenja studija sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja ili ispunjavanja obveza o evidentiranju ili prijavljivanju sumnji na nuspojave koje su strože od onih iz poglavlja VIII.;
 - (g) prema potrebi, podaci o preporučenoj obvezi provođenja studija djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja ako postoji zabrinutost u vezi s nekim aspektima djelotvornosti lijeka i ta se zabrinutost može ukloniti tek nakon što se lijek stavi u promet. Obveza provođenja takvih studija temelji se na delegiranim aktima donesenima u skladu s člankom 21. uzimajući u obzir znanstvene smjernice iz članka 123. [revidirane Direktive 2001/83/EZ];
 - (h) prema potrebi, podaci o preporučenoj obvezi provođenja drugih studija nakon izdavanja odobrenja radi poboljšanja sigurne i učinkovite uporabe lijeka;
 - (i) u slučaju lijekova kod kojih postoji znatna nesigurnost u pogledu odnosa između zamjenskog ishoda i očekivanog zdravstvenog ishoda, prema potrebi i ako je relevantno za omjer koristi i rizika, dokument u kojem je utvrđena obveza potkrepljivanja kliničke koristi nakon izdavanja odobrenja;

- (j) prema potrebi, pojedinosti o preporučenoj obvezi provođenja dodatnih studija za procjenu rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja, prikupljanja podataka o praćenju ili informacija o uporabi, ako je nakon stavljanja lijeka u promet potrebno dodatno istražiti zabrinutost u pogledu rizika za okoliš ili javno zdravlje, uključujući antimikrobnu rezistenciju;
 - (k) tekst označivanja i upute o lijeku, naveden u skladu s poglavljem VI. [revidirane Direktive 2001/83/EZ];
 - (l) izvješće o ocjeni u vezi s rezultatima farmaceutskih i nekliničkih ispitivanja i kliničkih ispitivanja te u vezi sa sustavom upravljanja rizikom i farmakovigilancijskim sustavom za dotični lijek;
 - (m) prema potrebi, dokument kojim se od podnositelja zahtjeva zahtijeva provođenje validacijskih studija za određeni lijek kako bi se kontrolne metode na životinjama zamijenile metodama koje ne uključuju upotrebu životinja.
5. Pri donošenju mišljenja, Odbor za lijekove za humanu primjenu uključuje kriterije za propisivanje ili uporabu lijekova u skladu s člankom 50. stavkom 1. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

ODJELJAK 2.

ODLUKE O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE U PROMET

Članak 13.

Odluka Komisije o odobrenju za stavljanje u promet

1. U roku od 12 dana od primitka mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu Komisija Stalnom odboru za lijekove za humanu primjenu iz članka 173. stavka 1. dostavlja nacrt odluke o zahtjevu.

U opravdanim slučajevima Komisija može vratiti mišljenje Agenciji na daljnje razmatranje.

Ako se u nacrtu odluke predviđa izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, nacrt mora sadržavati ili upućivati na dokumente iz članka 12. stavka 4.

Ako se u nacrtu odluke predviđa izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podložno uvjetima iz članka 12. stavka 4. točaka od (c) do (j), u nacrtu se utvrđuju rokovi za ispunjavanje tih uvjeta, prema potrebi.

Ako se nacrt odluke razlikuje od mišljenja Agencije, Komisija dostavlja detaljno objašnjenje razloga tih razlika.

Komisija nacrt odluke dostavlja državama članicama i podnositelju zahtjeva.
2. Komisija putem provedbenih akata donosi konačnu odluku u roku od 12 dana od primitka mišljenja Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavaka 2. i 3.
3. Ako država članica potakne važna nova pitanja znanstvene ili tehničke prirode koja nisu razmotrena u mišljenju koje je dala Agencija, Komisija zahtjev može vratiti Agenciji na daljnje razmatranje. U tom se slučaju nakon primitka odgovora Agencije iznova pokreću postupci utvrđeni u stavcima 1. i 2.

4. Agencija distribuirala dokumente iz članka 12. stavka 4. točaka od (a) do (e) zajedno s rokovima utvrđenima u skladu sa stavkom 1. prvim podstavkom.

Članak 14.

Povlačenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet

Ako podnositelj zahtjeva zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet koji je podnio Agenciji povuče prije izdavanja mišljenja o zahtjevu, podnositelj zahtjeva Agenciji priopćuje razloge za takvo povlačenje. Agencija tu informaciju stavlja na raspolaganje javnosti i objavljuje izvješće o ocjeni, ako postoji, nakon brisanja svih informacija poslovno povjerljive prirode.

Članak 15.

Odbijanje izdavanja odobrenja za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku

1. Odobrenje za stavljanje u promet odbija se ako se nakon provjere podataka i dokumentacije podnesenih u skladu s člankom 6. smatra da:
 - (a) omjer koristi i rizika lijeka nije povoljan;
 - (b) podnositelj zahtjeva nije valjano ili dostatno dokazao kakvoću, sigurnost ili djelotvornost lijeka;
 - (c) kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklariranom sastavu;
 - (d) procjena rizika za okoliš nije potpuna ili je podnositelj zahtjeva nije dovoljno potkrijepio ili podnositelj zahtjeva nije u dostatnoj mjeri uzeo u obzir rizike utvrđene u procjeni rizika za okoliš;
 - (e) podaci ili dokumentacija koje je dostavio podnositelj zahtjeva u skladu s člankom 6. stavcima od 1. do 4. nisu ispravni;
 - (f) označivanje i uputa o lijeku koje je predložio podnositelj zahtjeva nisu u skladu s poglavljem VI. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
2. Odbijanje odobrenja Unije za stavljanje u promet predstavlja zabranu stavljanja u promet dotičnog lijeka u čitavoj Uniji.
3. Podaci o svim odbijanjima odobrenja i razlozima za takva odbijanja stavljanja se na raspolaganje javnosti.

Članak 16.

Odobrenja za stavljanje u promet

1. Ne dovodeći u pitanje članak 1. stavke 8. i 9. [revidirane Direktive 2001/83/EZ], odobrenje za stavljanje u promet koje je izdano u skladu s ovom Uredbom valjano je u cijeloj Uniji. Takvo odobrenje dodjeljuje jednaka prava i obveze u svakoj državi članici kao i odobrenje za stavljanje u promet koje je izdala ta država članica u skladu s člankom 5. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

Komisija osigurava da se odobreni lijekovi za humanu primjenu upisuju u registar lijekova Unije i da im se dodjeljuje broj koji se navodi na pakiranju lijeka.

2. Obavijest o odobrenju za stavljanje u promet objavljuje se u *Službenom listu Europske unije*, a u njoj se navodi datum odobrenja za stavljanje u promet i registracijski broj u registru lijekova Unije, međunarodni nezaštićeni naziv (INN)

djelatne tvari lijeka, njegov farmaceutski oblik i oznaka prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova (ATC).

3. Agencija odmah objavljuje izvješće o ocjeni lijeka za humanu primjenu te obrazloženje svojeg mišljenja u korist izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, nakon brisanja svih informacija poslovno povjerljive prirode.

Europsko javno izvješće o ocjeni sadržava:

- sažetak izvješća o ocjeni napisan tako da je razumljiv javnosti. Sažetak posebno sadržava odjeljak koji se odnosi na uvjete uporabe lijeka,
- sažetak studija za procjenu rizika za okoliš i njihovih rezultata koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet te ocjenu procjene rizika za okoliš i informacija iz članka 22. stavka 5. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] koju je provela Agencija.

4. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavješćuje Agenciju o datumima stvarnog stavljanja lijeka za humanu primjenu u promet u državama članicama, uzimajući u obzir različite odobrene vrste i veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavješćuje Agenciju i nadležno tijelo dotične države članice o sljedećem:

- (a) svojoj namjeri da trajno prekine stavljanje lijeka u promet u toj državi članici u skladu s člankom 116. stavkom 1. točkom (a); ili
- (b) svojoj namjeri da privremeno obustavi stavljanje lijeka u promet u toj državi članici u skladu s člankom 116. stavkom 1. točkom (c); ili
- (c) mogućoj ili stvarnoj nestašici u toj državi članici u skladu s člankom 116. stavkom 1. točkom (d); i

o razlozima za takve mjere na temelju točaka (a) i (b) u skladu s člankom 24. te o svim drugim razlozima povezanim s mjerama predostrožnosti u pogledu kakvoće, sigurnosti, djelotvornosti i okoliša.

Na zahtjev Agencije, a posebno u odnosu na farmakovigilanciju, nositelj odobrenja za stavljanje u promet Agenciji dostavlja sve podatke o opsegu prodaje lijeka na razini Unije, prikazane po državama članicama, i sve podatke o broju izdanih recepata u Uniji i njezinim državama članicama kojima raspolaže nositelj odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 17.

Valjanost i obnova odobrenja za stavljanje u promet

1. Ne dovodeći u pitanje stavak 2., odobrenje za stavljanje u promet lijeka ima neograničen rok važenja.
2. Odstupajući od stavka 1., Komisija pri izdavanju odobrenja može na temelju znanstvenog mišljenja Agencije o sigurnosti lijeka odlučiti ograničiti rok važenja odobrenja za stavljanje u promet na pet godina.

Ako je rok važenja odobrenja za stavljanje u promet ograničen na pet godina, nositelj odobrenja za stavljanje u promet Agenciji podnosi zahtjev za obnovu odobrenja za stavljanje u promet najmanje devet mjeseci prije prestanka njegova važenja.

Ako je u skladu s drugim podstavkom podnesen zahtjev za obnovu odobrenja, odobrenje za stavljanje u promet ostaje važeće dok Komisija ne donese odluku u skladu s člankom 13.

Odobrenje za stavljanje u promet može se obnoviti na temelju ponovne ocjene omjera koristi i rizika koju je provela Agencija. Nakon što bude obnovljeno, odobrenje za stavljanje u promet ima neograničen rok važenja.

Članak 18.

Odobrenje za stavljanje u promet koje se izdaje u iznimnim okolnostima

1. U iznimnim okolnostima, ako u zahtjevu na temelju članka 6. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka ili za novu terapijsku indikaciju postojećeg odobrenja za stavljanje u promet na temelju ove Uredbe podnositelj zahtjeva ne može dostaviti sveobuhvatne podatke o djelotvornosti i sigurnosti lijeka u uobičajenim uvjetima uporabe, Komisija, odstupajući od članka 6., može izdati odobrenje na temelju članka 13., podložno posebnim uvjetima, ako su ispunjeni sljedeći zahtjevi:
 - (a) podnositelj zahtjeva je u dokumentaciji zahtjeva dokazao da postoje objektivni i provjerljivi razlozi zbog kojih ne može dostaviti sveobuhvatne podatke o djelotvornosti i sigurnosti lijeka u uobičajenim uvjetima uporabe na temelju jednog od razloga iz Priloga II. [revidirane Direktive 2001/83/EZ];
 - (b) osim podataka iz točke (a), dokumentacija zahtjeva je potpuna i ispunjava sve zahtjeve ove Uredbe;
 - (c) u odluci Komisije navedeni su posebni uvjeti, osobito kako bi se zajamčila sigurnost lijeka i osiguralo da nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavijesti nadležna tijela o svim događajima povezanim s njegovom uporabom te prema potrebi poduzme odgovarajuće mjere.
2. Zadržavanje odobrene nove terapijske indikacije i rok važenja odobrenja za stavljanje u promet koje je izdano u skladu sa stavkom 1. povezuju se s ponovnom ocjenom uvjeta iz stavka 1. koju Agencija provodi nakon isteka dvije godine od datuma odobrenja nove terapijske indikacije ili izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, a nakon toga učestalošću na temelju rizika koju određuje Agencija i koju Komisija navodi u odobrenju za stavljanje u promet.

Ponovna ocjena provodi se na temelju zahtjeva nositelja odobrenja za stavljanje u promet za zadržavanje odobrene nove terapijske indikacije ili obnovu odobrenja za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima.

Članak 19.

Uvjetno odobrenje za stavljanje u promet

1. U opravdanim slučajevima, radi odgovora na nezadovoljene medicinske potrebe pacijenata, kako je navedeno u članku 83. stavku 1. točki (a) [revidirane Direktive 2001/83/EZ], Komisija za lijek za koji je vjerojatno da će odgovoriti na nezadovoljenu medicinsku potrebu u skladu s člankom 83. stavkom 1. točkom (b) [revidirane Direktive 2001/83/EZ] može odobriti uvjetno odobrenje za stavljanje u promet ili novu uvjetnu terapijsku indikaciju za postojeće odobrenje za stavljanje u promet koje je izdano na temelju ove Uredbe prije dostavljanja sveobuhvatnih

kliničkih podataka pod uvjetom da korist trenutačne dostupnosti tog lijeka na tržištu nadilazi rizik povezan s činjenicom da su za taj lijek potrebni dodatni podaci.

U hitnim se situacijama uvjetno odobrenje za stavljanje u promet ili nova uvjetna terapijska indikacija iz prvog podstavka mogu odobriti i u slučaju da nisu dostavljeni sveobuhvatni neklinički ili farmaceutski podaci.

2. Uvjetna odobrenja za stavljanje u promet ili nova uvjetna terapijska indikacija iz stavka 1. mogu se odobriti samo ako je omjer koristi i rizika lijeka povoljan i ako je vjerojatno da će podnositelj zahtjeva moći dostaviti sveobuhvatne podatke.
3. Uvjetna odobrenja za stavljanje u promet ili nova uvjetna terapijska indikacija odobreni na temelju ovog članka podliježu posebnim obvezama. Te posebne obveze i, prema potrebi, rok za njihovo ispunjenje navode se u uvjetima odobrenja za stavljanje u promet. Tijekom razdoblja od tri godine nakon izdavanja odobrenja Agencija te posebne obveze preispituje svake godine, a nakon toga svake dvije godine.
4. U okviru posebnih obveza iz stavka 3. nositelj odobrenja za stavljanje u promet kojem je izdano uvjetno odobrenje za stavljanje u promet na temelju ovog članka obavezan je dovršiti studije koje su u tijeku ili provesti nove studije radi potvrđivanja da je omjer koristi i rizika povoljan.
5. U sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku jasno se navodi da je uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet izdano pod uvjetom da se ispune posebne obveze iz stavka 3.
6. Odstupajući od članka 17. stavka 1., početno uvjetno odobrenje za stavljanje u promet izdano na temelju ovog članka vrijedi godinu dana uz mogućnost obnavljanja tijekom prve tri godine od izdavanja odobrenja, a nakon toga svake dvije godine.
7. Ako su ispunjene posebne obveze iz stavka 3. za uvjetno odobrenje za stavljanje u promet izdano na temelju ovog članka, Komisija nakon primitka zahtjeva nositelja odobrenja za stavljanje u promet i povoljnog mišljenja Agencije može izdati odobrenje za stavljanje u promet na temelju članka 13.
8. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 175. radi dopune ove Uredbe utvrđivanjem sljedećeg:
 - (a) kategorija lijekova na koje se primjenjuje stavak 1.;
 - (b) postupaka i zahtjeva za izdavanje uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet, njegovu obnovu i uvrštavanje nove uvjetne terapijske indikacije u postojeće odobrenje za stavljanje u promet.

Članak 20.

Obveza provođenja studija nakon izdavanja odobrenja

1. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet Agencija može ocijeniti da je nužno da nositelj odobrenja za stavljanje u promet:
 - (a) provede studiju sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja ako postoji zabrinutost u vezi s rizicima odobrenog lijeka. Ako se ista zabrinutost odnosi na više lijekova, Agencija nakon savjetovanja s Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije potiče nositelje odobrenja za stavljanje u promet da provedu zajedničku studiju nakon izdavanja odobrenja;

- (b) provede studiju djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja ako razumijevanje bolesti ili klinička metodologija upućuju na to da bi trebalo značajno revidirati prethodne ocjene djelotvornosti. Obveza provođenja studije djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja temelji se na delegiranim aktima donesenima na temelju članka 21., uzimajući u obzir znanstvene smjernice iz članka 123. [revidirane Direktive 2001/83/EZ];
- (c) provede studiju za procjenu rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja kako bi se dodatno istražili rizici za okoliš ili javno zdravlje zbog uvođenja lijeka u okoliš, ako se u vezi s odobrenim lijekom ili drugim lijekovima koji sadržavaju istu djelatnu tvar pojave nove zabrinutosti.

Ako se ta obveza odnosi na više lijekova, Agencija potiče dotične nositelje odobrenja za stavljanje u promet da provedu zajedničku studiju za procjenu rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja.

Ako Agencija smatra da je nužno provesti bilo koju od studija nakon izdavanja odobrenja iz točaka od (a) do (c), o tome pisanim putem obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet uz navođenje razloga za svoju ocjenu te navodi ciljeve i rokove za dostavu i provođenje studije.

- 2. Agencija nositelju odobrenja za stavljanje u promet omogućuje dostavljanje pisanih primjedbi na njezin dopis u roku koji ona odredi, ako to nositelj odobrenja za stavljanje u promet zatraži u roku od 30 dana od primitka dopisa.
- 3. Na temelju pisanih primjedbi Agencija preispituje svoje mišljenje.
- 4. Ako Agencija u svojem mišljenju potvrdi da je nakon izdavanja odobrenja nužno provesti bilo koju studiju iz stavka 1. točaka od (a) do (c), Komisija izmjenjuje odobrenje za stavljanje u promet putem provedbenih akata donesenih na temelju članka 13. kako bi u njega uključila tu obvezu kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, osim ako Komisija mišljenje vrati Agenciji na daljnje razmatranje. U pogledu obveza na temelju stavka 1. točaka (a) i (b) nositelj odobrenja za stavljanje u promet na odgovarajući način ažurira sustav upravljanja rizikom.

Članak 21.

Studije djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja

Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 175. radi dopune ove Uredbe utvrđivanjem situacija u kojima se mogu zahtijevati studije djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja u skladu s člankom 12. stavkom 4. točkom (g) i člankom 20. stavkom 1. točkom (b).

Članak 22.

Sustav upravljanja rizikom

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u svoj sustav upravljanja rizikom uvrštava sve uvjete odobrenja koji odražavaju elemente iz članka 12. stavka 4. točaka od (d) do (g) ili iz članka 20. ili članka 18. stavka 1. i članka 19.

Članak 23.

Odgovornost nositelja odobrenja za stavljanje u promet

Izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne utječe na građansku ili kaznenu odgovornost proizvođača ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet prema nacionalnom pravu koje se primjenjuje u državi članici.

Članak 24.

Suspenzija stavljanja u promet, povlačenje lijeka iz prometa, povlačenje odobrenja za stavljanje u promet od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet

1. Osim obavješćivanja u skladu s člankom 116., nositelj odobrenja za stavljanje u promet Agenciju bez nepotrebne odgode obavješćuje o svim radnjama koje je poduzeo za suspenziju stavljanja lijeka u promet, povlačenje lijeka iz prometa, traženje povlačenja odobrenja za stavljanje u promet ili nepodnošenje zahtjeva za obnovu odobrenja za stavljanje u promet te o razlozima za poduzimanje tih radnji.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet navodi jesu li te radnje utemeljene na sljedećim razlozima:

- (a) lijek je štetan;
- (b) lijek je nedovoljno terapijski djelotvoran;
- (c) omjer koristi i rizika nije povoljan;
- (d) kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklariranom sastavu;
- (e) nisu provedene kontrole lijeka ili sastojaka lijeka ni kontrole u međufazama proizvodnog postupka ili nije ispunjen neki drugi zahtjev ili obveza u vezi s izdavanjem proizvodne dozvole; ili
- (f) utvrđen je ozbiljan rizik za okoliš ili rizik za javno zdravlje iz okoliša te nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije u dostatnoj mjeri odgovorio na te rizike.

Ako je mjera iz prvog podstavka povlačenje lijeka iz prometa, nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja informacije o učinku takvog povlačenja na pacijente koji se već liječe tim lijekom.

Obavijest o trajnom povlačenju lijeka iz prometa ili o privremenoj suspenziji stavljanje u promet ili o trajnom povlačenju odobrenja za stavljanje u promet ili o privremenom poremećaju opskrbe lijekom dostavlja se u skladu s člankom 116. stavkom 1.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja obavijest na temelju stavka 1. ako je radnja poduzeta u trećoj zemlji i utemeljena na bilo kojem od razloga iz članka 195. ili članka 196. stavka 1. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
3. U slučajevima iz stavaka 1. i 2. Agencija bez nepotrebne odgode prosljeđuje informacije nadležnim tijelima država članica.
4. Ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava trajno povući odobrenje za stavljanje u promet za kritični lijek, nositelj odobrenja za stavljanje u promet prije obavijesti iz stavka 1. pod razumnim uvjetima nudi prijenos odobrenja za stavljanje u promet na treću stranu koja je obznanila namjeru da taj kritični lijek stavi u promet ili nudi upotrebu farmaceutske nekliničke i kliničke dokumentacije sadržane u dokumentaciji lijeka za potrebe podnošenja zahtjeva u skladu s člankom 14. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

Članak 25.

Duplikat odobrenja za stavljanje u promet

1. Podnositelju zahtjeva se za određeni lijek smije izdati samo jedno odobrenje za stavljanje u promet.

Odstupajući od prvog podstavka, Komisija istom podnositelju zahtjeva odobrava da za dotični lijek Agenciji podnese više zahtjeva u jednom od sljedećih slučajeva:

- (a) ako su jedna od njegovih indikacija ili jedan od njegovih farmaceutskih oblika zaštićeni patentom ili svjedodžbom o dodatnoj zaštiti u jednoj ili više država članica;
- (b) radi zajedničkog stavljanja u promet s drugim poduzećem koje ne pripada istoj grupaciji kao nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka za koji se traži duplikat odobrenja.

Čim relevantni patent ili svjedodžba o dodatnoj zaštiti iz točke (a) isteknu, nositelj odobrenja za stavljanje u promet povlači početno odobrenje za stavljanje u promet ili duplikat odobrenja.

2. U pogledu lijekova za humanu primjenu, članak 187. stavak 3. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] primjenjuje se na lijekove odobrene na temelju ove Uredbe.
3. Ne dovodeći u pitanje jedinstvenu prirodu sadržaja dokumenata iz članka 12. stavka 4. točaka od (a) do (k) svojstvenu Uniji, ovom se Uredbom ne zabranjuje korištenje dvaju ili više trgovačkih dizajna za određeni lijek za humanu primjenu obuhvaćen jednimstvenim odobrenjem za stavljanje u promet.

Članak 26.

Lijekovi za milosrdnu uporabu

1. Odstupajući od članka 5. [revidirane Direktive 2001/83/EZ], države članice lijek za humanu primjenu koji pripada kategorijama iz članka 3. stavaka 1. i 2. mogu staviti na raspolaganje za milosrdnu uporabu. To može uključivati nove terapijske primjene odobrenog lijeka.
2. Za potrebe ovog članka „milosrdna uporaba” znači stavljanje lijeka koji pripada kategorijama iz članka 3. stavaka 1. i 2. na raspolaganje iz milosrdnih razloga skupini pacijenata koji boluju od kronično ili teško onesposobljavajuće bolesti ili bolesti koja se smatra opasnom po život i koji se ne mogu na zadovoljavajući način liječiti odobrenim lijekom. Dotični lijek mora biti predmet zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 6. ili se uskoro očekuje podnošenje takvog zahtjeva ili mora biti u postupku kliničkih ispitivanja za istu indikaciju.
3. Ako primjenjuju stavak 1., države članice o tome obavješćuju Agenciju.
4. Ako država članica predviđa milosrdnu uporabu, Odbor za lijekove za humanu primjenu, nakon savjetovanja s proizvođačem ili podnositeljem zahtjeva, može donijeti mišljenja o uvjetima uporabe, uvjetima distribucije i ciljanoj skupini pacijenata. Ta se mišljenja prema potrebi ažuriraju.

Pri pripremi mišljenja Odbor za lijekove za humanu primjenu od nositelja odobrenja za stavljanje u promet i subjekata koji razvijaju lijekove može zatražiti informacije i podatke te može surađivati s njima u preliminarnim raspravama. Odbor može

koristiti i zdravstvene podatke nastale izvan kliničkih studija, ako su dostupni, uzimajući u obzir pouzdanost tih podataka.

Agencija se može povezati s agencijama za lijekove u trećim zemljama u pogledu dodatnih informacija i razmjene podataka.

Pri pripremi mišljenja Odbor za lijekove za humanu primjenu može se savjetovati s dotičnom državom članicom i od nje zatražiti informacije ili podatke kojima ta država članica raspolaže u vezi s dotičnim lijekom.

5. Države članice uzimaju u obzir dostupno mišljenje i obavješćuju Agenciju o stavljanju lijekova na raspolaganje na svojem državnom području na temelju tog mišljenja. Države članice osiguravaju da se za te lijekove primjenjuju zahtjevi farmakovigilancije. Članak 106. stavci 1. i 2. primjenjuju se *mutatis mutandis* u pogledu evidentiranja ili prijavljivanja sumnji na nuspojave i podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti lijeka.
6. Agencija vodi ažurirani popis mišljenja donesenih u skladu sa stavkom 4. i objavljuje ga na svojim internetskim stranicama.
7. Mišljenja iz stavka 4. ne utječu na građansku ili kaznenu odgovornost proizvođača ili podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje promet.
8. Ako je uspostavljen program za milosrdnu uporabu u skladu sa stavicima 1. i 5., podnositelj zahtjeva osigurava da pacijenti koji u njemu sudjeluju imaju pristup novom lijeku i u razdoblju od izdavanja odobrenja do stavljanja lijeka u promet.
9. Ovim člankom ne dovodi se u pitanje Uredba (EU) br. 536/2014 i članak 3. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
10. Agencija može donijeti detaljne smjernice o formatu i sadržaju obavijesti iz stavaka 3. i 5. i razmjeni podataka na temelju ovog članka.

Članak 27.

Zahtjev za mišljenje o znanstvenim pitanjima

Na zahtjev izvršnog direktora Agencije ili Komisije Odbor za lijekove za humanu primjenu sastavlja mišljenje o bilo kojem znanstvenom pitanju koje se odnosi na ocjenu lijekova za humanu primjenu. Taj Odbor uzima u obzir sve zahtjeve država članica za izdavanje mišljenja.

Agencija objavljuje mišljenje nakon brisanja svih informacija poslovno povjerljive prirode.

Članak 28.

Regulatorne odluke o odobrenjima za stavljanje u promet

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka obuhvaćenog ovom Uredbom izdaje se, odbija, izmjenjuje, suspendira, povlači ili ukida samo putem postupaka i iz razloga utvrđenih u ovoj Uredbi.

Članak 29.

Razdoblja regulatorne zaštite

Ne dovodeći u pitanje pravo u području zaštite industrijskog i trgovačkog vlasništva, za lijekove za humanu primjenu koji su odobreni u skladu s ovom Uredbom primjenjuju se razdoblja regulatorne zaštite utvrđena u poglavlju VII. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

ODJELJAK 3.

PRIVREMENO ODOBRENJE ZA HITNO STAVLJANJE U PROMET

Članak 30.

Privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet

Tijekom izvanrednog stanja u području javnog zdravlja Komisija privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet za lijekove namijenjene liječenju, prevenciji ili medicinskoj dijagnozi ozbiljne ili po život opasne bolesti ili stanja koji su izravno povezani s izvanrednim stanjem u području javnog zdravlja može izdati prije dostavljanja cjelovitih kvalitetnih nekliničkih i kliničkih podataka te podataka i informacija o okolišu.

Ako je riječ o lijekovima koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje, u smislu članka 2. stavka 2. Direktive 2001/18/EZ, ne primjenjuju se članci od 13. do 24. te direktive.

Zahtjev za privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet podnosi se u skladu s člancima 5. i 6.

Članak 31.

Kriteriji za izdavanje privremenog odobrenja za hitno stavljanje u promet

Privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet može se izdati samo nakon proglašenja izvanrednog stanja u području javnog zdravlja na razini Unije u skladu s člankom 23. Uredbe (EU) 2022/2371 Europskog parlamenta i Vijeća³² te ako su ispunjeni sljedeći zahtjevi:

- (a) ne postoji druga zadovoljavajuća metoda za liječenje, prevenciju ili dijagnozu koja je odobrena ili u dovoljnoj mjeri dostupna u Uniji ili, ako je takva metoda već dostupna, privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet lijeka doprinijet će odgovoru na izvanredno stanje u području javnog zdravlja;
- (b) na temelju dostupnih znanstvenih dokaza Agencija izdaje mišljenje u kojem se zaključuje da bi lijek mogao biti djelotvoran u liječenju, prevenciji ili dijagnozi bolesti ili stanja izravno povezanih s izvanrednim stanjem u području javnog zdravlja te da poznate i moguće koristi lijeka nadmašuju njegove poznate i moguće rizike, uzimajući u obzir prijetnju koju predstavlja izvanredno stanje u području javnog zdravlja.

Članak 32.

Znanstveno mišljenje

1. Agencija osigurava da Odbor za lijekove za humanu primjenu izda svoje znanstveno mišljenje bez nepotrebne odgode uzimajući u obzir preporuku radne skupine za

³² Uredba (EU) 2022/2371 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. studenoga 2022. o ozbiljnim prekograničnim prijetnjama zdravlju i o stavljanju izvan snage Odluke br. 1082/2013/EU (SL L 314, 6.12.2022., str. 26.).

izvanredna stanja iz članka 38. stavka 1. drugog podstavka. Za potrebe izdavanja mišljenja Agencija može uzeti u obzir sve relevantne podatke o dotičnom lijeku.

2. Agencija preispituje sve nove dokaze koje dostave subjekt koji razvija lijek, države članice ili Komisija, te sve ostale dokaze koji joj postanu dostupni, osobito dokaze koji bi mogli utjecati na omjer koristi i rizika dotičnog lijeka.

Agencija prema potrebi ažurira svoje znanstveno mišljenje.

3. Agencija bez nepotrebne odgode Komisiji dostavlja znanstveno mišljenje i njegova ažuriranja te sve preporuke o privremenom odobrenju za hitno stavljanje u promet.

Članak 33.

Odluka Komisije o privremenom odobrenju za hitno stavljanje u promet

1. Na temelju znanstvenog mišljenja Agencije ili njegovih ažuriranja iz članka 32. stavaka 1. i 2. Komisija putem provedbenih akata bez nepotrebne odgode donosi odluku o privremenom odobrenju za hitno stavljanje u promet lijeka, podložno posebnim uvjetima utvrđenima u skladu sa stavcima 2., 3. i 4. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2.
2. Na temelju znanstvenog mišljenja Agencije iz stavka 1. Komisija utvrđuje posebne uvjete za privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet, posebno uvjete u pogledu proizvodnje, uporabe, opskrbe i praćenja sigurnosti te u pogledu poštovanja dobre proizvođačke prakse i dobre farmakovigilancijske prakse. Ako je to potrebno, u uvjetima se mogu navesti serije lijeka na koje se odnosi privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet.
3. Mogu se utvrditi posebni uvjeti kojima se zahtijeva završetak studija koje su u tijeku ili provođenje novih studija kako bi se osigurala sigurna i učinkovita uporaba lijeka ili kako bi se njegov učinak na okoliš smanjio na najmanju moguću mjeru. Utvrđuje se rok za podnošenje tih studija.
4. Ti posebni uvjeti i, prema potrebi, rok za njihovo ispunjenje navode se u uvjetima odobrenja za stavljanje u promet te ih Agencija preispituje svake godine.

Članak 34.

Valjanost privremenog odobrenja za hitno stavljanje u promet

Privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet prestaje važiti kada Komisija okonča proglašenje izvanrednog stanja u području javnog zdravlja u skladu s člankom 23. stavcima 2. i 4. Uredbe (EU) 2022/2371.

Članak 35.

Izmjena, suspenzija ili ukidanje privremenog odobrenja za hitno stavljanje u promet

Komisija u bilo kojem trenutku putem provedbenih akata može suspendirati, ukinuti ili izmijeniti privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet u bilo kojem od sljedećih slučajeva:

- (a) kriteriji utvrđeni u članku 31. više nisu ispunjeni;
- (b) to je primjereno radi zaštite javnog zdravlja;

- (c) nositelj odobrenja za stavljanje u promet kojem je izdano privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet nije ispunio uvjete i obveze utvrđene u privremenom odobrenju za hitno stavljanje u promet;
- (d) nositelj odobrenja za stavljanje u promet kojem je izdano privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet nije ispunio posebne uvjete utvrđene u skladu s člankom 33.

Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2.

Članak 36.

Izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet nakon privremenog odobrenja za hitno stavljanje u promet

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet kojem je izdano odobrenje u skladu s člankom 33. može podnijeti zahtjev u skladu s člancima 5. i 6. radi dobivanja odobrenja u skladu s člancima 13., 16. ili 19.

Za potrebe regulatorne zaštite podataka, privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet i sva naknadna odobrenja za stavljanje u promet iz podstavka 1. smatraju se sastavnim dijelom istog globalnog odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 37.

Prijelazno razdoblje

Ako je privremeno odobrenje za stavljanje lijeka u promet suspendirano ili ukinuto iz razloga koji nisu sigurnost lijeka, ili ako to privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet prestane važiti, države članice u iznimnim slučajevima mogu tijekom prijelaznog razdoblja dozvoliti opskrbu lijekom pacijenata koji se već liječe tim lijekom.

Članak 38.

Veza s člankom 18. Uredbe (EU) 2022/123

1. Za lijekove za koje Agencija može razmatrati privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet primjenjuje se članak 18. stavci 1. i 2. Uredbe (EU) 2022/123³³.
Radna skupina za izvanredna stanja Odboru za lijekove za humanu primjenu daje preporuku za privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet za mišljenje u skladu s člankom 32. U tu svrhu radna skupina za izvanredna stanja osnovana na temelju članka 15. Uredbe (EU) 2022/123 može, prema potrebi, aktivnosti iz članka 18. stavka 2. te uredbe obavljati prije proglašenja izvanrednog stanja u području javnog zdravlja.
2. Ako je upućen zahtjev za preporuku iz članka 18. stavka 3. Uredbe (EU) 2022/123 te je podnesen zahtjev za privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet za dotični lijek, postupak za preporuku na temelju članka 18. stavka 3. Uredbe (EU) 2022/123 prekida se te prednost ima postupak za izdavanje privremenog odobrenja za hitno

³³ Uredba (EU) 2022/123 Europskog parlamenta i Vijeća od 25. siječnja 2022. o pojačanoj ulozi Europske agencije za lijekove u pripravnosti za krizne situacije i upravljanju njima u području lijekova i medicinskih proizvoda (SL L 20, 31.1.2022., str. 1.).

stavljanje u promet. Svi dostupni podaci razmatraju se u okviru zahtjeva za izdavanje privremenog odobrenja za hitno stavljanje u promet.

Članak 39.

Povlačenje odobrenja izdanih u skladu s člankom 3. stavkom 2. [revidirane Direktive 2001/83/EZ]

Ako je Komisija izdala privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet u skladu s člankom 33., države članice povlače sva odobrenja koja su izdana u skladu s člankom 3. stavkom 2. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] za uporabu lijekova koji sadržavaju istu djelatnu tvar za bilo koje indikacije koje podliježu privremenom odobrenju za stavljanje u promet.

POGLAVLJE III. POTICAJI ZA RAZVOJ „PRIORITETNIH ANTIMIKROBIKA”

Članak 40.

Odobrovanje prava na prenosivi vaučer za zaštitu podataka

1. Na zahtjev podnositelja zahtjeva upućen pri podnošenju zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet Komisija putem provedbenih akata može odobriti prenosivi vaučer za zaštitu podataka za „prioritetni antimikrobik” iz stavka 3. pod uvjetima iz stavka 4. na temelju znanstvene ocjene koju provodi Agencija.
 2. Vaučer iz stavka 1. nositelju vaučera daje pravo na dodatnih 12 mjeseci zaštite podataka za jedan odobreni lijek.
 3. Antimikrobik se smatra „prioritetnim antimikrobikom” ako pretklinički i klinički podaci dokazuju značajnu kliničku korist u pogledu antimikrobne rezistencije te ako ima barem jedno od sljedećih svojstava:
 - (a) predstavlja novu skupinu antimikrobika;
 - (b) po mehanizmu djelovanja jasno se razlikuje od bilo kojeg drugog antimikrobika odobrenog u Uniji;
 - (c) sadržava djelatnu tvar koja još nije odobrena u Uniji ni u jednom lijeku za liječenje multirezistentnih organizama i ozbiljnih ili po život opasnih infekcija.
- U znanstvenoj ocjeni kriterija iz prvog podstavka, te u slučaju antibiotika, Agencija uzima u obzir popis prioritetnih patogena SZO-a za istraživanje i razvoj novih antibiotika ili istovrijedan popis uspostavljen na razini Unije.
4. Da bi mu Komisija odobrila vaučer, podnositelj zahtjeva mora:
 - (a) dokazati da je u mogućnosti isporučiti prioritetni antimikrobik u dostatnim količinama za očekivane potrebe tržišta Unije;
 - (b) dostaviti informacije o svim izravnim financijskim potporama koje je primio za istraživanje u vezi s razvojem prioritetnog antimikrobika.

U roku od 30 dana od izdavanja odobrenja za stavljanje u promet nositelj odobrenja za stavljanje u promet informacije iz točke (b) stavlja na raspolaganje javnosti na

posebnoj internetskoj stranici i Agenciji pravodobno dostavlja elektroničku poveznicu na tu internetsku stranicu.

Članak 41.

Prijenos i korištenje vaučera

1. Vaučer se može koristiti za produljenje zaštite podataka za 12 mjeseci za prioritetni antimikrobik ili drugi lijek odobren u skladu s ovom Uredbom istog ili drugog nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

Vaučer se koristi samo jednom i samo u odnosu na jedan lijek odobren prema centraliziranom postupku te samo ako za taj lijek još nisu istekle prve četiri godine regulatorne zaštite podataka.

Vaučer se može koristiti samo ako nije povučeno odobrenje za stavljanje u promet prioritetnog antimikrobika za koji je pravo prvotno odobreno.

2. Za korištenje vaučera, njegov imatelj podnosi zahtjev za izmjenu dotičnog odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 47. radi produljenja zaštite podataka.
3. Vaučer se može prenijeti na drugog nositelja odobrenja za stavljanje u promet i ne smije se dalje prenositi.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet na kojeg je vaučer prenesen o prijenosu obavještuje Agenciju u roku od 30 dana uz navođenje vrijednosti transakcije između dviju strana. Agencija tu informaciju stavlja na raspolaganje javnosti.

Članak 42.

Valjanost vaučera

1. Vaučer prestaje biti valjan u sljedećim slučajevima:
 - (a) ako Komisija u skladu s člankom 47. donese odluku o produljenju zaštite podataka za lijek za koji se odobrava zaštita;
 - (b) ako se ne iskoristi u roku od pet godina od datuma izdavanja.
2. Komisija može ukinuti vaučer prije njegova prenošenja u skladu s člankom 41. stavkom 3. ako se ne ispuni zahtjev u pogledu opskrbe, nabave ili kupnje prioritetnog antimikrobika u Uniji.
3. Ne dovodeći u pitanje patentna prava ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti³⁴, ako se prioritetni antimikrobik povuče s tržišta Unije prije isteka razdoblja tržišne zaštite i zaštite podataka iz članaka 80. i 81. [revidirane Direktive 2001/83/EZ], ta razdoblja ne sprečavaju potvrđivanje zahtjeva, odobravanje i stavljanje u promet lijeka uz korištenje prioritetnog antimikrobika kao referentnog lijeka u skladu s poglavljem II. odjeljkom 2. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

Članak 43.

Trajanje primjene poglavlja III.

³⁴ Uredba (EZ) br. 469/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o svjedodžbi o dodatnoj zaštiti za lijekove (SL L 152, 16.6.2009., str. 1.).

Ovo se poglavlje primjenjuje do [Ured za publikacije, unijeti datum: 15 godina od datuma stupanja na snagu ove Uredbe] ili do datuma kada Komisija odobri ukupno deset vaučera u skladu s tim poglavljem, ovisno o tome koji datum nastupi ranije.

POGLAVLJE IV. MJERE NAKON IZDAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Članak 44.

Hitna ograničenja u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti

1. Ako u slučaju rizika za javno zdravlje nositelj odobrenja za stavljanje u promet na vlastitu inicijativu poduzme hitna ograničenja u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti lijeka, nositelj odobrenja za stavljanje u promet o tome odmah obavješćuje Agenciju.

Ako Agencija u roku od 24 sata od primitka te informacije ne iznese prigovore, hitna ograničenja u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti smatraju se privremeno prihvaćenima.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi odgovarajući zahtjev za izmjenu u roku od 15 dana od pokretanja tog ograničenja u skladu s člankom 47.

2. U slučaju rizika za javno zdravlje Komisija može izmijeniti odobrenje za stavljanje u promet radi uvođenja hitnih ograničenja nositelju odobrenja za stavljanje u promet u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti lijeka.

Komisija odluku o izmjeni odobrenja za stavljanje u promet donosi putem provedbenih akata.

Ako donese odluku u skladu s ovim člankom o uvođenju ograničenja u pogledu sigurne i učinkovite uporabe lijeka, Komisija može donijeti i odluku upućenu državama članicama na temelju članka 57.

Ako nije suglasan s odlukom Komisije, nositelj odobrenja za stavljanje u promet u roku od 15 dana od primitka odluke Komisije Agenciji može dostaviti pisane primjedbe na izmjenu. Na temelju pisanih primjedbi Agencija izdaje mišljenje o tome je li izmjenu potrebno izmijeniti.

Ako je izmjenu potrebno izmijeniti, Komisija donosi konačnu odluku u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2.

Ako se pokrene postupak upućivanja na temelju članka 55. ove Uredbe ili na temelju članka 95. ili članka 114. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] u vezi s istim pitanjem sigurnosti ili djelotvornosti koje je obuhvaćeno tom izmjenom, u upućivanju se uzimaju u obzir eventualne pisane primjedbe koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 45.

Ažuriranje odobrenja za stavljanje u promet povezano sa znanstvenim i tehnološkim razvojem

1. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet u skladu s ovom Uredbom, nositelj odobrenja za stavljanje u promet, u pogledu metoda proizvodnje i kontrole iz Priloga I. točaka 6. i 10. [revidirane Direktive 2001/83/EZ], vodi računa o znanstvenom i tehničkom napretku te uvodi sve potrebne izmjene kako bi se lijek

mogao proizvoditi i provjeravati u skladu s općeprihvaćenim znanstvenim metodama. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi zahtjev za odobrenje takvih izmjena u skladu s člankom 47. ove Uredbe.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet Agenciji, Komisiji i državama članicama bez nepotrebne odgode dostavlja sve nove informacije koje mogu dovesti do izmjene podataka ili dokumentacije iz Priloga I. članka 11., 28., 41. ili 62. [revidirane Direktive 2001/83/EZ], iz Priloga II. toj direktivi ili iz članka 12. stavka 4. ove Uredbe.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet bez nepotrebne odgode obavješćuje Agenciju i Komisiju o svakoj zabrani ili ograničenju koje su nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili bilo kojem subjektu u ugovornom odnosu s nositeljem odobrenja za stavljanje u promet odredila nadležna tijela bilo koje zemlje u kojoj je lijek stavljen u promet i o bilo kojoj drugoj novoj informaciji koja bi mogla utjecati na ocjenu koristi i rizika dotičnog lijeka. Te informacije uključuju pozitivne i negativne rezultate kliničkih ili drugih studija za sve indikacije i populacije, bez obzira na to jesu li uključene u odobrenje za stavljanje u promet, kao i podatke o uporabi lijeka koja nije u okviru uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da se informacije o proizvodu i uvjeti odobrenja za stavljanje u promet, uključujući sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku, ažuriraju u skladu s aktualnim znanstvenim spoznajama, uključujući zaključke procjene i preporuke objavljene na europskom internetskom portalu za lijekove uspostavljenom u skladu s člankom 104.

4. Agencija u bilo kojem trenutku od nositelja odobrenja za stavljanje u promet može zatražiti da dostavi podatke kojima se dokazuje da je omjer koristi i rizika i dalje povoljan. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet odmah i u potpunosti odgovara na svaki takav zahtjev. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u potpunosti i u utvrđenom roku odgovara i na svaki zahtjev nadležnog tijela u vezi s provedbom prethodno određenih mjera, uključujući mjere za minimiziranje rizika.

Agencija može u bilo kojem trenutku zatražiti od nositelja odobrenja za stavljanje u promet da dostavi presliku glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet tu presliku dostavlja najkasnije sedam dana od primitka zahtjeva.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u potpunosti i u utvrđenom roku odgovara i na svaki zahtjev nadležnog tijela u vezi s provedbom prethodno određenih mjera u pogledu rizika za okoliš ili javno zdravlje, uključujući antimikrobnu rezistenciju.

Članak 46.

Ažuriranje planova upravljanja rizikom

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka iz članka 9. i 11. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] Agenciji dostavlja plan upravljanja rizikom i njegov sažetak ako se odobrenje za stavljanje u promet referentnog lijeka povuče, a odobrenje za stavljanje u promet lijeka iz članka 9. i 11. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] bude zadržano.

Plan upravljanja rizikom i njegov sažetak dostavljaju se Agenciji u roku od 60 dana od povlačenja odobrenja za stavljanje u promet referentnog lijeka putem izmjene u skladu s člankom 47.

2. Agencija nositelju odobrenja za stavljanje u promet lijeka iz članaka 9., 10., 11. i 12. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] može odrediti obvezu podnošenja plana upravljanja rizikom i njegova sažetka:
 - (a) ako su u vezi s referentnim lijekom određene dodatne mjere za minimiziranje rizika; ili
 - (b) ako je to opravdano farmakovigilancijom.
3. U slučaju iz stavka 2. točke (a) plan upravljanja rizikom usklađuje se s planom upravljanja rizikom za referentni lijek.
4. Određivanje obveza iz stavka 3. obrazlaže se u pisanom obliku i priopćuje nositelju odobrenja za stavljanje u promet uz navođenje roka za dostavu plana upravljanja rizikom i njegova sažetka putem izmjene u skladu s člankom 47.

Članak 47.

Izmjena odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku podnosi elektroničkim putem u formatima koje je stavila na raspolaganje Agencija, osim ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet izmjenu provodi kako bi ažurirao svoje podatke u bazi podataka.
2. Izmjene se razvrstavaju u različite kategorije, ovisno o razini rizika za javno zdravlje i mogućem utjecaju na kakvoću, sigurnost i djelotvornost dotičnog lijeka. Te kategorije variraju od izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet koje imaju najveći mogući utjecaj na kakvoću, sigurnost ili djelotvornost lijeka preko izmjena koje na njih nemaju nikakav ili imaju minimalan utjecaj do administrativnih promjena.
3. Postupci za razmatranje zahtjeva za izmjene razmjerni su uključenom riziku i utjecaju. Ti postupci variraju od postupaka kojima se provedba dopušta tek nakon odobrenja temeljenog na potpunom znanstvenom ocjenjivanju do postupaka kojima se dopušta da se izmjene trenutačno provedu i da nositelj odobrenja za stavljanje u promet podatke naknadno dostavi Agenciji. Ti postupci mogu uključivati i ažuriranja kojima nositelj odobrenja za stavljanje u promet ažurira svoje podatke u bazi podataka.
4. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 175. radi dopune ove Uredbe utvrđivanjem sljedećeg:
 - (a) kategorija iz stavka 2. u koje se razvrstavaju izmjene;
 - (b) postupaka za razmatranje zahtjeva za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet, uključujući postupke za ažuriranja u bazi podataka;
 - (c) uvjeta za podnošenje jedinstvenog zahtjeva za više od jedne izmjene uvjeta istog odobrenja za stavljanje u promet i za istu izmjenu uvjeta više odobrenja za stavljanje u promet;
 - (d) iznimaka od postupaka izmjena koje omogućuju izravno provođenje ažuriranja informacija u odobrenju za stavljanje u promet iz Priloga I.;
 - (e) uvjeta i postupaka za suradnju s nadležnim tijelima trećih zemalja ili međunarodnim organizacijama u pogledu razmatranja zahtjeva za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 48.

Znanstveno mišljenje o podacima koje su dostavili neprofitni subjekti za prenamjenu odobrenih lijekova

1. Subjekt koji ne obavlja gospodarsku djelatnost („neprofitni subjekt“) Agenciji ili nadležnom tijelu države članice može dostaviti bitne nekliničke ili kliničke dokaze za novu terapijsku indicaciju za koju se očekuje da će ispuniti nezadovoljenu medicinsku potrebu.

Agencija na zahtjev države članice ili Komisije ili na vlastitu inicijativu te na temelju svih dostupnih dokaza može provesti znanstvenu ocjenu omjera koristi i rizika uporabe lijeka s novom terapijskom indicacijom koja se odnosi na nezadovoljenu medicinsku potrebu.

Mišljenje Agencije stavlja se na raspolaganje javnosti te se o njemu obavješćuju nadležna tijela država članica.

2. U slučaju povoljnog mišljenja, nositelji odobrenja za stavljanje u promet dotičnih lijekova podnose zahtjev za izmjenu kako bi informacije o lijeku dopunili novom terapijskom indicacijom.
3. Članak 81. stavak 2. točka (c) [revidirane Direktive 2001/83/EZ] ne primjenjuje se na izmjene na temelju ovog članka.

Članak 49.

Prijenos odobrenja za stavljanje u promet

1. Odobrenje za stavljanje u promet može se prenijeti na novog nositelja odobrenja za stavljanje u promet. Takav prijenos ne smatra se izmjenom. Prijenos podliježe prethodnom odobrenju Komisije putem provedbenih akata, nakon podnošenja zahtjeva za prijenos Agenciji.
2. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 175. radi dopune ove Uredbe uspostavljanjem postupaka za razmatranje zahtjeva podnesenih Agenciji za prijenos odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 50.

Nadzorno tijelo

1. Za lijekove koji se proizvode unutar Unije, nadzorna tijela za proizvodnju su nadležna tijela države članice ili državâ članica koja su izdala proizvodnu dozvolu iz članka 142. stavka 1. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] za taj dotični lijek.
2. Za lijekove uvezene iz trećih zemalja, nadzorna tijela za uvoz su nadležna tijela države članice ili državâ članica koja su uvozniku izdala odobrenje iz članka 142. stavka 3. [revidirane Direktive 2001/83/EZ], osim ako su postignuti odgovarajući sporazumi između Unije i zemlje izvoznice kako bi se osiguralo da se te kontrole provode u zemlji izvoznici i da proizvođač primjenjuje standarde dobre proizvođačke prakse koji su najmanje istovjetni onima koje je donijela Unija.
Država članica može zatražiti pomoć od druge države članice ili od Agencije.
3. Nadzorno tijelo za farmakovigilanciju nadležno je tijelo države članice u kojoj se nalazi glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu.

Članak 51.

Odgovornosti nadzornih tijela

1. Nadzorna tijela za proizvodnju i uvoz odgovorna su u ime Unije provjeriti ispunjava li nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili proizvođač ili uvoznik s poslovnim nastanom u Uniji zahtjeve u pogledu proizvodnje i uvoza iz poglavlja XI. i XV. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

Pri obavljanju provjere iz prvog podstavka, nadzorna tijela mogu zatražiti da ih prati izvjestitelj ili stručnjak, kojeg je imenovao Odbor za lijekove za humanu primjenu, ili inspektor Agencije.

Nadzorna tijela za farmakovigilanciju odgovorna su u ime Unije provjeriti ispunjava li nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet zahtjeve farmakovigilancije iz poglavlja IX. i XV. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

Nadzorna tijela za farmakovigilanciju mogu, ako je to potrebno, obaviti inspekcije prije izdavanja odobrenja kako bi provjerila točnu i uspješnu provedbu farmakovigilancijskog sustava koji je opisao podnositelj zahtjeva u potporu svojem zahtjevu.

2. Ako je Komisija, u skladu s člankom 202. [revidirane Direktive 2001/83/EZ], obaviještena o bitnim razlikama u mišljenju država članica o tome ispunjava li nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka za humanu primjenu ili proizvođač ili uvoznik s poslovnim nastanom u Uniji zahtjeve iz stavka 1., Komisija nakon savjetovanja s dotičnim državama članicama može zatražiti da inspektor nadzornog tijela obavi novi inspekciju nositelja odobrenja za stavljanje u promet, proizvođača ili uvoznika.

Navedenog inspektora prate dva inspektora iz država članica koje nisu stranke u sporu ili dva stručnjaka koje imenuje Odbor za lijekove za humanu primjenu.

3. Uzimajući u obzir eventualne sporazume koji su sklopljeni između Unije i trećih zemalja u skladu s člankom 50., Komisija može, na obrazložen zahtjev države članice ili Odbora za lijekove za humanu primjenu, ili na vlastitu inicijativu, zatražiti od proizvođača sa sjedištem u trećoj zemlji da se podvrgne inspekciji.

Inspekciju provode inspektori država članica koji su odgovarajuće kvalificirani. Inspektori mogu zatražiti da ih prati izvjestitelj ili stručnjak, kojeg je imenovao Odbor za lijekove za humanu primjenu, ili inspektor Agencije. Izvješće inspektora stavlja se na raspolaganje Komisiji, državama članicama i Agenciji u elektroničkom obliku.

Članak 52.

Kapaciteti Agencije za provođenje inspekcija

1. Kada se zahtijeva inspekcija, koja je uključena u sustav nadzora iz članka 188. stavka 1. točke (a) [revidirane Direktive 2001/83/EZ], kako je navedeno u članku 11. stavku 2., na lokaciji koja se nalazi u trećoj zemlji, nadzorno tijelo koje je nadležno za tu lokaciju od Agencije može zatražiti da sudjeluje u inspekciji ili da provede inspekciju.
2. Na temelju zahtjeva u skladu sa stavkom 1. Agencija može odlučiti jedno od sljedećeg:

- (a) pružiti pomoć sudjelovanjem u zajedničkoj inspekciji s nadzornim tijelom nadležnim za lokaciju. U tom slučaju nadzorno tijelo vodi inspekciju i naknadne inspekcije. Nakon završetka inspekcije nadzorno tijelo izdaje odgovarajuću potvrdu o dobroj proizvođačkoj praksi i unosi je u bazu podataka Unije; ili
- (b) u ime nadzornog tijela provesti inspekciju i naknadnu inspekciju. Nakon završetka inspekcije Agencija izdaje odgovarajuću potvrdu o dobroj proizvođačkoj praksi i unosi je u bazu podataka Unije iz članka 188. stavka 15. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

Ako odluči provesti inspekciju, Agencija može od drugih država članica zatražiti da u njoj sudjeluju. Na takav se zahtjev primjenjuju odredbe o zajedničkim inspekcijama iz članka 189. [revidirane Direktive 2001/83/EZ]. Ako Agencija provodi inspekciju u obliku zajedničke inspekcije, Agencija je ta koja vodi inspekciju.

Agencija također može zatražiti da je prati izvjestitelj ili stručnjak kojeg je imenovao Odbor za lijekove za humanu primjenu.

Ako je potrebno provesti naknadnu inspekciju s obzirom na potvrdu o neusklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom koju je izdala Agencija, za njezino je provođenje zaduženo nadzorno tijelo koje je nadležno za lokaciju; postupak iz stavka 2. primjenjuje se ako nadzorno tijelo koje je nadležno za tu lokaciju od Agencije zatraži do sudjeluje u naknadnoj inspekciji ili da preuzme obavljanje inspekcije.

- 3. Pri donošenju odluke u skladu sa stavkom 2. Agencija uzima u obzir kriterije utvrđene u Prilogu III.
- 4. Na inspekcije iz stavka 2. primjenjuje se članak 188. stavak 6. i stavci od 8. do 17. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

Inspektori Agencije imaju ovlasti jednake onima koje su dane službenim predstavnicima nadležnog tijela na temelju tih odredbi.

- 5. Na zahtjev države članice inspektori Agencije mogu pružiti potporu toj državi članici pri obavljanju inspekcija iz članka 78. Uredbe (EU) 536/2014. Agencija odluku o tome hoće li sama provesti takvu inspekciju donosi na temelju kriterija utvrđenih u Prilogu III.
- 6. Agencija osigurava
 - (a) da na raspolaganju budu odgovarajući resursi za obavljanje inspeksijskih zadaća u skladu sa staccima 2. i 5;
 - (b) da inspektori Agencije posjeduju stručno i tehničko znanje i službene kvalifikacije jednakovrijedne onima nacionalnih inspektora kako je navedeno u zbirci postupaka Unije za provođenje inspekcija i razmjenu informacija, koju objavljuje Komisija;
 - (c) da kao inspektorat sudjeluje u programu zajedničkih revizija i da se podvrgne periodičnim revizijama.

Članak 53.

Međunarodne inspekcije

1. Agencija uz savjetovanje s Komisijom koordinira strukturiranu suradnju u vezi s inspekcijama u trećim zemljama između država članica i, ovisno o slučaju, Europske uprave za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe, Svjetske zdravstvene organizacije i pouzdanih međunarodnih tijela, putem međunarodnih programa inspekcija.
2. U suradnji s Agencijom Komisija može donijeti detaljne smjernice u kojima se utvrđuju načela koja se primjenjuju na te međunarodne programe inspekcija.

Članak 54.

Zajednički program revizije

1. Inspeksijska radna skupina iz članka 142. točke (k):
 - (a) uspostavlja i razvija zajednički program revizije te ga nadzire;
 - (b) prati mjere koje je država članica poduzela na temelju stavka 4. i koje su ograničene na taj stavak;
 - (c) osigurava suradnju s relevantnim međunarodnim tijelima i tijelima na razini Unije radi olakšavanja rada u okviru zajedničkog programa revizije.

Za potrebe prvog podstavka inspeksijska radna skupina može osnovati operativnu podskupinu.

2. Za potrebe stavka 1. točke (a) svaka država članica:
 - (a) osigurava osposobljene revizore;
 - (b) prihvaća da se nadležna tijela koja su zadužena za provedbu dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse i povezanih aktivnosti nadzora i izvršenja za lijekove i djelatne tvari redovito i prema potrebi podvrgavaju reviziji u skladu sa zajedničkim programom revizije.
3. Zajednički program revizije smatra se sastavnim dijelom sustava kakvoće inspektorata iz članka 3. stavka 3. Direktive Komisije (EU) 2017/1572³⁵ i osigurava održavanje prikladnih i jednakih standarda kakvoće unutar mreže nacionalnih nadležnih tijela Unije.
4. U okviru zajedničkog programa revizije revizori nakon svake revizije izdaju revizijsko izvješće. Revizijsko izvješće sadržava, ako je to relevantno, odgovarajuće preporuke o mjerama čije poduzimanje dotična država članica treba razmotriti kako bi osigurala da njezin relevantni sustav kakvoće i aktivnosti izvršenja budu u skladu sa standardima kakvoće Unije.

Komisija ili Agencija na zahtjev države članice mogu toj državi članici pružiti potporu u poduzimanju odgovarajućih mjera na temelju prvog podstavka.

5. Za potrebe stavka 4. Agencija:
 - (a) osigurava kvalitetu i dosljednost revizijskih izvješća u okviru programa zajedničkih revizija;

³⁵ Direktiva Komisije (EU) 2017/1572 od 15. rujna 2017. o dopuni Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u pogledu načela i smjernica dobre proizvođačke prakse za lijekove za humanu primjenu (SL L 238, 16.9.2017., str. 44.).

- (b) utvrđuje kriterije za pružanje preporuka u okviru programa zajedničkih revizija.
6. Agencija ažurira zbirku postupaka Unije za provođenje inspekcija i razmjenu informacija iz članka 3. stavka 1. Direktive 2017/1572 radi uvrštavanja pravila koja se primjenjuju na funkcioniranje, strukturu i zadaće zajedničkog programa revizije.
 7. Unija osigurava financiranje aktivnosti kojima se podupire rad zajedničkog programa revizije.

Članak 55.

Postupak upućivanja

1. Ako nadzorna tijela ili nadležna tijela bilo koje druge države članice smatraju da proizvođač ili uvoznik s poslovnim nastanom na području Unije više ne ispunjava obveze iz poglavlja XI. [revidirane Direktive 2001/83/EZ], ona o tome bez nepotrebne odgode obavješćuju Agenciju i Komisiju i pritom detaljno navode razloge te predlažu mjere koje je potrebno poduzeti.

Isto tako, ako država članica ili Komisija smatra da neka od mjera predviđenih u poglavljima IX., XIV. i XV. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] treba primijeniti u odnosu na dotični lijek ili ako je Odbor za lijekove za humanu primjenu u tu svrhu izdao mišljenje, one o tome bez nepotrebne odgode obavješćuju jedna drugu i Odbor za lijekove za humanu primjenu i pritom detaljno navode razloge te predlažu mjere koje je potrebno poduzeti.
2. U svakoj od situacija opisanih u stavku 1. Komisija traži mišljenje Agencije u roku koji odredi uzimajući u obzir hitnost predmeta, kako bi razmotrila navedene razloge. Kad god je to praktično moguće, nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka za humanu primjenu poziva se da dostavi usmena ili pisana objašnjenja.
3. Nakon odgovarajućeg savjetovanja s Agencijom, Komisija može u bilo kojoj fazi postupka utvrđenog u ovom članku poduzeti privremene mjere putem provedbenih akata. Te se privremene mjere odmah primjenjuju.

Komisija bez nepotrebne odgode putem provedbenih akata donosi konačnu odluku o mjerama koje je potrebno poduzeti u pogledu dotičnog lijeka. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2.

Komisija može, na temelju članka 57., donijeti i odluku upućenu državama članicama.
4. Ako je za zaštitu javnog zdravlja ili okoliša nužno hitno djelovanje, država članica može, na vlastitu inicijativu ili na zahtjev Komisije, na svojem državnom području suspendirati uporabu lijeka za humanu primjenu koji je odobren u skladu s ovom Uredbom.

Kad to učini na vlastitu inicijativu, država članica obavješćuje Komisiju i Agenciju o razlozima za takvu mjeru najkasnije sljedeći radni dan nakon suspenzije. Agencija o tome bez odgode obavješćuje druge države članice. Komisija odmah pokreće postupak propisan u stavcima 2. i 3.
5. U slučajevima iz stavka 4. država članica osigurava da zdravstveni djelatnici odmah budu obaviješteni o toj mjeri i o razlozima za njezino poduzimanje. U tu se svrhu mogu koristiti mreže koje su uspostavila stručna udruženja. Države članice obavješćuju Komisiju i Agenciju o mjerama poduzetima u tu svrhu.

6. Suspenzivne mjere iz stavka 4. mogu ostati na snazi do donošenja konačne odluke Komisije u skladu sa stavkom 3.
7. Agencija o konačnoj odluci obavješćuje dotične osobe na njihov zahtjev i odluku stavlja na raspolaganje javnosti odmah nakon njezina donošenja.
8. Ako se postupak pokreće kao rezultat ocjene podataka povezanih s farmakovigilancijom, mišljenje Agencije u skladu sa stavkom 2. donosi Odbor za lijekove za humanu primjenu na temelju preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije te se primjenjuje članak 115. stavak 2. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
9. Odstupajući od stavaka od 1. do 7., ako se postupak iz članka 95. ili članaka 114., 115. i 116. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] odnosi na skup lijekova ili terapijski razred, lijekovi koji su odobreni u skladu s ovom Uredbom i koji pripadaju tom skupu ili razredu uključuju se samo u postupak na temelju članka 95. ili članaka 114., 115. i 116. te direktive.

Članak 56.

Postupci u vezi s uvjetnim odobrenjem za stavljanje u promet

Ako Agencija zaključi da nositelj odobrenja za stavljanje u promet izdanog u skladu s člankom 19., uključujući odobrenu novu terapijsku indicaciju iz članka 19., nije poštovao obveze utvrđene u odobrenju za stavljanje u promet, ona o tome obavješćuje Komisiju.

Komisija donosi odluku o izmjeni, suspenziji ili ukidanju tog odobrenja za stavljanje u promet u skladu s postupkom iz članka 13.

Članak 57.

Provedba u državama članicama uvjeta i ograničenja u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet u Uniji

Ako Odbor za lijekove za humanu primjenu u svojem mišljenju upućuje na preporučene uvjete ili ograničenja predviđene u članku 12. stavku 4. točkama od (d) do (g), Komisija može donijeti odluku upućenu državama članicama u skladu s člankom 13. u pogledu provedbe tih uvjeta ili ograničenja.

POGLAVLJE V. REGULATORNA POTPORA PRIJE IZDAVANJA ODOBRENJA

Članak 58.

Znanstveni savjet

1. Poduzeća ili, ovisno o slučaju, neprofitni subjekti od Agencije mogu zatražiti znanstveni savjet iz članka 138. stavka 1. drugog podstavka točke (p).
Takav se savjet može zatražiti i za lijekove iz članaka 83. i 84. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
2. Tijekom pripreme znanstvenog savjeta iz stavka 1. i na zahtjev poduzeća ili, ovisno o slučaju, neprofitnih subjekata koji su zatražili znanstveni savjet Agencija se može savjetovati sa stručnjacima država članica koji posjeduju stručno znanje u području

kliničkih ispitivanja ili medicinskih proizvoda ili sa stručnim skupinama imenovanima u skladu s člankom 106. stavkom 1. Uredbe (EU) 2017/745.

3. Tijekom pripreme znanstvenog savjeta iz stavka 1. te u opravdanim slučajevima Agencija se može savjetovati s tijelima utvrđenima u drugim pravnim aktima Unije, ako je to relevantno za pružanje znanstvenog savjeta, ili s drugim javnim tijelima u Uniji, ovisno o slučaju.
4. Kad se za lijek donese odgovarajuća odluka o odobrenju za stavljanje u promet, Agencija u europsko javno izvješće o ocjeni, nakon brisanja svih informacija poslovno povjerljive prirode, uvrštava ključna područja znanstvenog savjeta.

Članak 59.

Usporedni znanstveni savjet

1. Poduzeća ili, ovisno o slučaju, neprofitni subjekti s poslovnim nastanom u Uniji mogu zatražiti da se znanstveni savjet iz članka 58. stavka 1. pruža usporedno sa zajedničkim znanstvenim savjetovanjem koje provodi koordinacijska skupina država članica za procjenu zdravstvenih tehnologija, u skladu s člankom 16. stavkom 5. Uredbe (EU) 2021/2282.
2. U slučaju lijekova koji uključuju medicinski proizvod, poduzeća ili, ovisno o slučaju, neprofitni subjekti mogu znanstveni savjet iz članka 58. stavka 1. zatražiti usporedno sa savjetovanjem stručnih skupina iz članka 61. stavka 2. Uredbe (EU) 2017/745.
3. U slučaju iz stavka 2. znanstveni savjet iz članka 58. stavka 1. uključuje razmjenu informacija između nadležnih i drugih tijela i, ako je primjenjivo, ima sinkronizirani vremenski okvir, pri čemu se zadržava odvojenost njihovih nadležnosti.

Članak 60.

Pojačana znanstvena i regulatorna potpora za prioritetne lijekove („PRIME”)

1. Agencija može pružiti pojačanu znanstvenu i regulatornu potporu, uključujući, prema potrebi, savjetovanje s drugim tijelima iz članaka 58. i 59. i mehanizme ubrzane ocjene, za određene lijekove koji, na temelju preliminarnih dokaza koje je dostavio subjekt koji razvija lijek, ispunjavaju sljedeće uvjete:
 - (a) vjerojatno je da će odgovoriti na nezadovoljenu medicinsku potrebu iz članka 83. stavka 1. [revidirane Direktive 2001/83/EZ];
 - (b) riječ je o lijekovima za rijetke bolesti i vjerojatno je da će odgovoriti na veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu iz članka 70. stavka 1.;
 - (c) očekuje se da će biti od velikog interesa sa stajališta javnog zdravlja, posebno u pogledu terapijske inovacije, uzimajući u obzir ranu fazu razvoja, ili u pogledu antimikrobika s nekim od svojstva navedenih u članku 40. stavku 3.
2. Agencija na zahtjev Komisije i nakon savjetovanja s EMA-inom radnom skupinom za izvanredna stanja može pružiti pojačanu znanstvenu i regulatornu potporu subjektima koji razvijaju lijek kojim se sprečava, dijagnosticira ili liječi bolest koja je posljedica ozbiljne prekogranične prijetnje zdravlju, ako se pristup takvim lijekovima smatra nužnim za osiguravanje visoke razine pripravnosti i odgovora Unije na zdravstvene prijetnje.

3. Agencija može prestati pružati pojačanu potporu ako se utvrdi da lijek neće u očekivanoj mjeri odgovoriti na nezadovoljenu medicinsku potrebu.
4. Usklađenost lijeka s kriterijima iz članka 83. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] ocjenjuje se na temelju relevantnih kriterija, neovisno o tome je li za taj lijek pružena potpora za prioritetne lijekove na temelju ovog članka.

Članak 61.

Znanstvena preporuka o regulatornom statusu

1. Za lijekove u postupku razvoja koji mogu pripadati kategorijama lijekova iz Priloga I. koje odobrava Unija, subjekt koji razvija lijek ili nadležno tijelo države članice Agenciji mogu uputiti obrazložen zahtjev za znanstvenu preporuku kako bi se na znanstvenoj osnovi moglo utvrditi je li u slučaju dotičnog proizvoda potencijalno riječ o „lijeku”, uključujući „lijek za naprednu terapiju” kako je definiran u članku 2. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća³⁶.

Agencija svoju preporuku daje u roku od 60 dana od primitka takvog zahtjeva, a u slučaju da je potrebno savjetovanje u skladu sa stavkom 2., taj se rok može produžiti za dodatnih 30 dana.

2. Pri pripremi preporuke iz stavka 1. Agencija se prema potrebi savjetuje s relevantnim savjetodavnim ili regulatornim tijelima utvrđenima u drugim pravnim aktima Unije iz povezanih područja. U slučaju proizvoda na osnovi tvari ljudskog podrijetla Agencija se savjetuje s Koordinacijskim odborom za tvari ljudskog podrijetla osnovanim Uredbom (EU) br. [dodati upućivanje nakon donošenja COM(2022) 338 final].

Savjetodavna ili regulatorna tijela odgovaraju na zahtjev za savjetovanje u roku od 30 dana od primitka zahtjeva.

Agencija objavljuje sažetke preporuka donesenih u skladu sa stavkom 1. nakon brisanja svih informacija poslovno povjerljive prirode.

Članak 62.

Odluka o regulatornom statusu

1. U slučaju propisno obrazloženog neslaganja s preporukom Agencije, u skladu s člankom 61. stavkom 2., država članica može zatražiti da Komisija donese odluku o tome smatra li se lijek lijekom iz članka 61. stavka 1.
Komisija postupak iz prvog podstavka može pokrenuti na vlastitu inicijativu.
2. Komisija može zatražiti pojašnjenje Agencije ili preporuku vratiti Agenciji na daljnje razmatranje ako se u obrazloženom zahtjevu države članice iznose nova pitanja znanstvene ili tehničke prirode ili na vlastitu inicijativu.
3. Odluka Komisije iz stavka 1. donosi se putem provedbenih akata u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2. uzimajući u obzir znanstvenu preporuku Agencije.

³⁶ Uredba (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007. o lijekovima za naprednu terapiju i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 324, 10.12.2007., str. 121.).

POGLAVLJE VI.

LIJEKOVI ZA RIJETKE BOLESTI

Članak 63.

Kriteriji za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti

1. Lijeku namijenjenom za dijagnozu, prevenciju ili liječenje po život opasnog ili kronično onespособoljavajućeg stanja dodjeljuje se status lijeka za rijetke bolesti ako sponzor lijeka za rijetke bolesti može dokazati da su ispunjeni sljedeći zahtjevi:
 - (a) to stanje u trenutku podnošenja zahtjeva za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti pogađa najviše pet na 10 000 osoba u Uniji;
 - (b) ne postoji zadovoljavajuća metoda za dijagnozu, prevenciju ili liječenje navedenog stanja koja je odobrena u Uniji ili, ako takva metoda postoji, lijek bi bio od značajne koristi za osobe pogođene tim stanjem.
2. Odstupajući od stavka 1. točke (a) i na temelju preporuke Agencije, ako zahtjevi navedeni u stavku 1. točki (a) nisu primjereni zbog posebnih značajki određenog stanja ili nekog drugog znanstvenog razloga, Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 175. radi dopune stavka 1. točke (a) utvrđivanjem posebnih kriterija za određena stanja.
3. Komisija donosi potrebne odredbe za provedbu ovog članka putem provedbenih akata u skladu s postupkom utvrđenim u članku 173. stavku 2. radi daljnjeg specificiranja zahtjeva iz stavka 1.

Članak 64.

Odobranje statusa lijeka za rijetke bolesti

1. Sponzor lijeka za rijetke bolesti Agenciji podnosi zahtjev za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti u bilo kojoj fazi razvoja lijeka prije podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet iz članaka 5. i 6.
2. Sponzor lijeka za rijetke bolesti uz svoj zahtjev prilaže sljedeće podatke i dokumentaciju:
 - (a) naziv ili tvrtku i stalnu adresu sponzora lijeka za rijetke bolesti;
 - (b) djelatne tvari lijeka;
 - (c) predloženo stanje za koje je namijenjen ili predloženu terapijsku indicaciju;
 - (d) obrazloženje da su ispunjeni kriteriji iz članka 63. stavka 1. ili iz relevantnih delegiranih akata donesenih u skladu s člankom 63. stavkom 2. te opis faze razvoja, uključujući očekivanu terapijsku indicaciju.Sponzor lijeka za rijetke bolesti odgovoran je za točnost tih podataka i dokumentacije.
3. Agencija uz savjetovanje s državama članicama, Komisijom i zainteresiranim stranama sastavlja detaljne smjernice o potrebnom postupku, formatu i sadržaju zahtjeva za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti te za prijenos statusa lijeka za rijetke na temelju članka 65.

4. Agencija u roku od 90 dana od primitka valjanog zahtjeva donosi odluku o odobravanju ili odbijanju statusa lijeka za rijetke bolesti na temelju kriterija iz članka 63. stavka 1. ili relevantnih delegiranih akata donesenih u skladu s člankom 63. stavkom 2. Zahtjev se smatra valjanim ako sadržava sve podatke i dokumentaciju iz stavka 2.

Radi utvrđivanja jesu li ispunjeni kriteriji za dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti Agencija se može savjetovati s Odborom za lijekove za humanu primjenu ili s jednom od radnih skupina iz članka 150. stavka 2. prvog podstavka. Ishod tog savjetovanja prilaže se odluci, kao dio znanstvenih zaključaka Agencije kojima se obrazlaže odluka.

O odluci i njezinim priložima iz ovog stavka obavješćuje se podnositelj zahtjeva.

5. Odluke Agencije o odobravanju ili odbijanju statusa lijeka za rijetke bolesti stavljaju se na raspolaganje javnosti nakon brisanja svih informacija poslovno povjerljive prirode.

Članak 65.

Prijenos statusa lijeka za rijetke bolesti

1. Status lijeka za rijetke bolesti može se prenijeti sa sadašnjeg sponzora lijeka za rijetke bolesti na novog sponzora lijeka za rijetke bolesti. Prijenos podliježe prethodnom odobrenju Agencije, nakon podnošenja zahtjeva za prijenos Agenciji.
2. Sadašnji sponzor lijeka za rijetke bolesti uz svoj zahtjev prilaže sljedeće podatke i dokumentaciju:
 - (a) naziv ili tvrtku i stalnu adresu sadašnjeg i novog sponzora lijeka za rijetke bolesti;
 - (b) odluku o odobravanju statusa lijeka za rijetke bolesti iz članka 64. stavka 4.;
 - (c) broj dodjele statusa iz članka 67. stavka 3. točke (e).
3. Agencija donosi odluku o odobravanju ili odbijanju prijena statusa lijeka za rijetke bolesti u roku od 30 dana od primitka valjanog zahtjeva sadašnjeg sponzora lijeka za rijetke bolesti. Zahtjev se smatra valjanim ako sadržava sve podatke i dokumentaciju iz stavka 2. Agencija svoju odluku upućuje sadašnjem i novom sponzoru lijeka za rijetke bolesti.

Članak 66.

Valjanosti statusa lijeka za rijetke bolesti

1. Status lijeka za rijetke bolesti valjan je sedam godina. Tijekom tog razdoblja sponzor lijeka za rijetke bolesti ostvaruje pravo na poticaje iz članka 68.
2. Odstupajući od stavka 1., Agencija može produljiti valjanost na temelju obrazloženog zahtjeva sponzora lijeka za rijetke bolesti ako sponzor lijeka za rijetke bolesti može dostaviti dokaze da su u pogledu podnošenja budućeg zahtjeva u tijeku relevantne obećavajuće studije u prilog uporabe lijeka kojem je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti kod stanja koja su navedena u zahtjevu. Takvo produljenje valjanosti vremenski je ograničeno uzimajući u obzir očekivano preostalo vrijeme potrebno za podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

3. Odstupajući od stavka 1., ako je status lijeka za rijetke bolesti valjan u trenutku podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za lijek za rijetke bolesti u skladu s člankom 5., status lijeka za rijetke bolesti ostaje važeć dok Komisija ne donese odluku u skladu s člankom 13. stavkom 2.
4. Status lijeka za rijetke bolesti prestaje važiti nakon što sponzor lijeka za rijetke bolesti pribavi odobrenje za stavljanje u promet za relevantni lijek u skladu s člankom 13. stavkom 2.
5. Status lijeka za rijetke bolesti može se povući u bilo kojem trenutku na zahtjev sponzora lijeka za rijetke bolesti.

Članak 67.

Registar lijekova kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti

1. U registar lijekova kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti upisuju se svi lijekovi kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti. Registar je javno dostupan, a uspostavlja ga i njime upravlja Agencija.
2. Ako status lijeka za rijetke bolesti prestane važiti ili se povuče na temelju članka 66., Agencija taj podatak unosi u registar lijekova kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti.
3. Informacije o lijeku kojem je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti koji se upisuje u registar lijekova kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti sadržavaju najmanje sljedeće:
 - (a) informacije o djelatnoj tvari;
 - (b) naziv i adresu sponzora lijeka za rijetke bolesti;
 - (c) stanje za koje je namijenjen ili predloženu terapijsku indicaciju;
 - (d) datum dodjele statusa;
 - (e) broj dodjele statusa;
 - (f) odluku o dodjeli statusa lijeka za rijetke bolesti.
4. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 175. radi izmjene informacija koje se unose u registar lijekova kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti iz stavka 3. kako bi korisnicima tog registra bile dostupne prikladne informacije.

Članak 68.

Pomoć u pogledu protokola i potpora za istraživanje za lijekove za rijetke bolesti

1. Sponzor lijeka za rijetke bolesti prije podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet od Agencije može zatražiti savjet o sljedećem:
 - (a) provođenju potrebnih ispitivanja nužnih za dokazivanje kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijeka, kako je navedeno u članku 138. stavku 1. drugom podstavku točki (p);
 - (b) dokazivanju značajne koristi u okviru indicacije lijeka kojem je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti;

- (c) dokazivanju sličnosti s drugim lijekovima s isključivim pravom stavljanja u promet za istu indikaciju ili kliničke superiornosti nad tim lijekovima.
2. Lijekovi kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti prema odredbama ove Uredbe ispunjavaju uvjete za dobivanje poticaja Unije i država članica za potporu istraživanju, razvoju i dostupnosti lijekova za rijetke bolesti, a osobito za pomoć u istraživanju malim i srednjim poduzećima propisanu okvirnim programima za istraživanje i tehnološki razvoj.

Članak 69.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova za rijetke bolesti

1. Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka za rijetke bolesti podnose se u skladu s člancima 5. i 6., a odobrenje za stavljanje u promet takvog lijeka dobiva se u skladu s člankom 13. stavkom 2.
2. Osim toga, podnositelj zahtjeva dokazuje da je lijeku odobren status lijeka za rijetke bolesti te da su za traženu terapijsku indikaciju ispunjeni kriteriji iz članka 63. stavka 1. ili iz relevantnih delegiranih akata donesenih u skladu s člankom 63. stavkom 2.

Prema potrebi, podnositelj zahtjeva dostavlja relevantne dokaze da se lijekom odgovara na veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu kako je navedena u članku 70. stavku 1.

3. Odbor za lijekove za humanu primjenu ocjenjuje ispunjava li lijek zahtjeve utvrđene u članku 63. stavku 1. ili u relevantnim delegiranim aktima donesenima u skladu s člankom 63. stavkom 2. U situaciji iz stavka 2. podstavka 2. taj odbor također ocjenjuje odgovara li se lijekom na veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu kako je navedena u članku 70. stavku 1.

Ta ocjena podliježe istim rokovima kao i sam zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, a detaljni zaključci te ocjene uvrštavaju se u znanstveno mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu u skladu s člankom 12. stavkom 1.

Ocjena i njezini zaključci sastavni su dio mišljenja iz članka 12. stavka 1. i, ako je to relevantno, mišljenja iz članka 12. stavka 3.

5. Odobrenje za stavljanje u promet lijeka za rijetke bolesti obuhvaća samo one terapijske indikacije koje ispunjavaju zahtjeve utvrđene u članku 63. stavku 1. ili u relevantnim delegiranim aktima donesenima u skladu s člankom 63. stavkom 2. u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka za rijetke bolesti.
6. Ako se nakon podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka za rijetke bolesti i prije donošenja mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu status lijeka za rijetke bolesti povuče u skladu s člankom 66. stavkom 5., zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka za rijetke bolesti tretira se kao zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 6.
7. Podnositelj zahtjeva može podnijeti zahtjev za posebno odobrenje za stavljanje u promet za druge indikacije koje ne ispunjavaju zahtjeve utvrđene u članku 63. stavku 1. ili u relevantnim delegiranim aktima donesenima u skladu s člankom 63. stavkom 2.

Članak 70.

Lijekovi za rijetke bolesti kojima se odgovara na veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu

1. Smatra se da lijek za rijetke bolesti odgovara na veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu ako ispunjava sljedeće zahtjeve:
 - (a) u Uniji nije odobren nijedan lijek za to stanje ili, unatoč tome što su u Uniji odobreni lijekovi za to stanje, podnositelj zahtjeva je dokazao da će lijek za rijetke bolesti, osim što donosi značajnu korist, predstavljati izniman terapijski napredak;
 - (b) uporaba lijeka za rijetke bolesti dovodi do značajnog smanjenja poboljšanja ili smrtnosti od bolesti za relevantnu populaciju pacijenata.
2. Lijek za koji je podnesen zahtjev u skladu s člankom 13. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] ne smatra se lijekom kojim se odgovara na veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu.
3. Kad donosi znanstvene smjernice za primjenu ovog članka, Agencija se savjetuje s Komisijom i nadležnim i drugim tijelima iz članka 162.

Članak 71.

Isključivo pravo stavljanja u promet

1. U slučaju izdavanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka za rijetke bolesti i ne dovodeći u pitanje pravo intelektualnog vlasništva, Unija i države članice za sličan lijek ne izdaju odobrenje za stavljanje u promet i ne produljuju postojeće odobrenje za stavljanje u promet za istu terapijsku indicaciju tijekom trajanja isključivog prava stavljanja u promet iz stavka 2.
2. Isključivo pravo stavljanja u promet traje:
 - (a) devet godina za lijekove za rijetke bolesti osim onih navedenih u točkama (b) i (c);
 - (b) deset godina za lijekove za rijetke bolesti kojima se odgovara na veliku nezadovoljenu medicinsku potrebu iz članka 70.;
 - (c) pet godina za lijekove za rijetke bolesti koji su odobreni u skladu s člankom 13. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
3. Ako je nositelju odobrenja za stavljanje u promet za istu djelatnu tvar izdano više odobrenja za stavljanje u promet lijeka za rijetke bolesti, za ta se odobrenja ne može ostvariti pravo na odvojena razdoblja isključivog prava stavljanja u promet. Isključivo pravo stavljanja u promet počinje teći od datuma izdavanja prvog odobrenja za stavljanje u promet lijeka za rijetke bolesti u Uniji.
4. Odstupajući od stavka 1. i ne dovodeći u pitanje pravo intelektualnog vlasništva, odobrenje za stavljanje u promet može se izdati za sličan lijek za istu terapijsku indicaciju:
 - (a) ako je nositelj odobrenja za stavljanje u promet izvornog lijeka za rijetke bolesti suglasan sa zahtjevom drugog podnositelja; ili
 - (b) ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet izvornog lijeka za rijetke bolesti nije u stanju isporučiti dovoljne količine lijeka; ili

- (c) ako drugi podnositelj zahtjeva u zahtjevu može dokazati da je drugi lijek, iako sličan odobrenom lijeku za rijetke bolesti, sigurniji, učinkovitiji ili na drugi način klinički superiorniji.
5. Isključivo pravo stavljanja u promet sličnog lijeka referentnog lijeka ne sprečava podnošenje, potvrđivanje valjanosti i ocjenu zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet te izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za generički ili bioslični lijek referentnog lijeka za koji je isteklo isključivo pravo stavljanja u promet.
 6. Isključivo pravo stavljanja u promet lijeka za rijetke bolesti ne sprečava podnošenje, potvrđivanje i ocjenu zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet sličnog lijeka, uključujući generičke i bioslične lijekove, ako je do isteka isključivog prava stavljanja u promet ostalo manje od dvije godine.
 7. Kad donosi znanstvene smjernice za primjenu stavaka 1. i 4., Agencija se savjetuje s Komisijom.

Članak 72.

Produljenje isključivog prava stavljanja u promet

1. Razdoblja isključivog prava stavljanja u promet iz članka 71. stavka 2. točaka (a) i (b) produljuje se za 12 mjeseci ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka za rijetke bolesti može dokazati da su ispunjeni uvjeti iz članka 81. stavka 2. točke (a) i članka 82. stavka 1. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
Postupci utvrđeni u članku 82. stavcima od 2. do 5. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] na odgovarajući se način primjenjuju na produljenje isključivog prava stavljanja u promet.
2. Razdoblje isključivog prava stavljanja u promet produljuje se za dodatnih 12 mjeseci za lijekove za rijetke bolesti iz članka 71. stavka 2. točaka (a) i (b) ako najmanje dvije godine prije završetka razdoblja isključivog prava stavljanja u promet nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka za rijetke bolesti dobije odobrenje za stavljanje u promet za jednu ili više novih terapijskih indikacija za različito rijetko stanje.
Takvo se produljenje može odobriti dvaput ako se nove terapijske indikacije odnose na različita rijetka stanja.
3. Za lijekove za rijetke bolesti za koje je odobreno produljenje isključivog prava stavljanja u promet iz stavka 2. ne odobrava se dodatno razdoblje zaštite podataka iz članka 81. stavka 2. točke (d) [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
4. Članak 71. stavak 3. jednako se primjenjuje na produljenje isključivog prava stavljanja u promet iz stavaka 1. i 2.

Članak 73.

Financijski doprinos Unije za lijekove za rijetke bolesti

U radnim dogovorima iz članka 8. [nove uredbe o naknadama]³⁷ utvrđuju se potpuna ili djelomična smanjenja primjenjivih naknada i pristojbi koje se plaćaju Europskoj agenciji za lijekove kako je utvrđeno u [novoj uredbi o naknadama]. Takva se smanjenja pokrivaju doprinosom Unije predviđenim u članku 154. stavku 3. točki (a) ove Uredbe.

POGLAVLJE VII. LIJEKOVI ZA PEDIJATRIJSKU PRIMJENU

Članak 74.

Plan pedijatrijskog istraživanja

1. U planu pedijatrijskog istraživanja navode se rokovi i sve mjere predložene za ocjenu kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijeka u svim podskupinama pedijatrijske populacije za koje je relevantan. Osim toga, u njemu se opisuju sve mjere za prilagođavanje farmaceutskog oblika, jačine, puta primjene i eventualnog proizvoda za primjenu lijeka kako bi njegova uporaba bila prihvatljivija, lakša, sigurnija i učinkovitija za različite podskupine pedijatrijske populacije.
2. Odstupajući od stavka 1., u sljedećim slučajevima podnositelj zahtjeva može podnijeti samo početni plan pedijatrijskog istraživanja iz drugog podstavka:
 - (a) ako dotična djelatna tvar još nije odobrena ni u jednom lijeku u EU-u i namijenjena je liječenju novog pedijatrijskog stanja;
 - (b) nakon što Agencija prihvati obrazloženi zahtjev podnositelja zahtjeva u skladu sa stavkom 3.

U početnom planu pedijatrijskog istraživanja navode se samo podaci i rokovi mjera predloženih za ocjenu kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijeka u svim podskupinama pedijatrijske populacije za koje je relevantan, koji su poznati u trenutku podnošenja zahtjeva za suglasnost iz članka 76. stavka 1.

U tom početnom planu pedijatrijskog istraživanja navode se i precizni rokovi u kojima će biti podnesene ažurirane verzije plana pedijatrijskog istraživanja te rok u kojem se očekuje da će Agenciji biti podnesen konačni plan pedijatrijskog istraživanja koji sadržava sve podatke opisane u stavku 1.

3. Ako na temelju znanstveno opravdanih razloga nije moguće imati cjelovit plan pedijatrijskog istraživanja u skladu s rokovima navedenima u članku 76. stavku 1., podnositelj zahtjeva Agenciji može podnijeti obrazloženi zahtjev za primjenu postupka iz stavka 2. Agencija prihvaća ili odbija taj zahtjev u roku od 20 dana te odmah obavješćuje podnositelja zahtjeva i navodi razloge za odbijanje.
4. Na temelju iskustva stečenog primjenom ovog članka ili na temelju znanstvenih spoznaja, Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 175. radi izmjene razloga za odobravanje mogućnosti primjene prilagođenog postupka predviđenog u stavku 2.

³⁷ Uredba [XXX] Europskog parlamenta i Vijeća o pristojbama i naknadama koje se plaćaju Europskoj agenciji za lijekove, o izmjeni Uredbe (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća te o stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EZ) br. 297/95 i Uredbe (EU) 658/2014 Europskog parlamenta i Vijeća [SL L X, XX.XX.XXXX, str. X.].

Članak 75.

Izuzeća

1. U skladu s postupkom utvrđenim u članku 78. Agencija može odlučiti da se lijekovi ili skupine lijekova izuzmu od obveze dostavljanja informacija iz članka 6. stavka 5. točke (a) [revidirane Direktive 2001/83] ako postoje dokazi koji potvrđuju jedno od sljedećeg:
 - (a) da je vjerojatno da određeni lijek ili skupina lijekova neće biti učinkoviti ili sigurni za dio ili cijelu pedijatrijsku populaciju;
 - (b) da su bolest ili stanje za koje su određeni lijek ili skupina lijekova namijenjeni prisutni samo kod odrasle populacije, osim ako je lijek usmjeren na molekularni cilj koji je na temelju postojećih znanstvenih podataka odgovoran za drugu bolest ili stanje u istom terapijskom području kod djece koji nisu bolest ili stanje za koje su određeni lijek ili skupina lijekova namijenjeni kod odrasle populacije;
 - (c) da je vjerojatno da određeni lijek neće predstavljati značajnu terapijsku korist u odnosu na postojeće načine liječenja pedijatrijskih pacijenata.
2. Izuzimanje od obveze predviđeno u stavku 1. može se odobriti za jednu ili više posebnih podskupina pedijatrijske populacije ili za jednu ili više posebnih terapijska indikacija ili za kombinaciju jednog i drugog.
3. Na temelju iskustva stečenog primjenom ovog članka ili na temelju znanstvenih spoznaja, Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 175. radi izmjene razloga za odobravanje izuzeća iz stavka 1.

Članak 76.

Potvrđivanje plana pedijatrijskog istraživanja ili izuzeća

1. Plan pedijatrijskog istraživanja ili zahtjev za izuzeće podnose se Agenciji uz zahtjev za suglasnost, osim u opravdanim slučajevima, prije pokretanja kliničkih studija sigurnosti i djelotvornosti kako bi se osiguralo da se odluka o primjeni dotičnog lijeka u pedijatrijskoj populaciji može donijeti u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet ili drugog dotičnog zahtjeva.
2. U roku od 30 dana od primitka zahtjeva iz stavka 1. Agencija provjerava valjanost zahtjeva i podnositelja zahtjeva obavješćuje o rezultatu.
3. Agencija prema potrebi od podnositelja zahtjeva može zatražiti da dostavi dodatne podatke i dokumente, u kojem se slučaju rok od 30 dana suspendira dok se ne dostave traženi dodatni podaci.
4. Uz savjetovanje s Komisijom i zainteresiranim stranama Agencija sastavlja i objavljuje smjernice za praktičnu primjenu ovog članka.

Članak 77.

Prihvatanje plana pedijatrijskog istraživanja

1. Nakon potvrđivanja predloženog plana pedijatrijskog istraživanja iz članka 74. stavka 1., koji je valjan u skladu s odredbama članka 76. stavka 2., Agencija u roku od 90 dana donosi odluku o tome hoće li predložene studije omogućiti prikupljanje podataka nužnih za određivanje uvjeta pod kojima se lijek može koristiti za liječenje

pedijatrijske populacije ili njezinih podskupina te opravdavaju li očekivane terapijske koristi provođenje predloženih studija, prema potrebi i u odnosu na postojeće načine liječenja. Pri donošenju odluke Agencija razmatra jesu li predložene mjere za prilagođavanje farmaceutskog oblika, jačine, puta primjene i eventualnog proizvoda za primjenu lijeka za različite podskupine pedijatrijske populacije primjerene.

2. Nakon potvrđivanja predloženog početnog plana pedijatrijskog istraživanja izrađenog u skladu s prilagođenim postupkom iz članka 74. stavka 2. prvog podstavka, koji je valjan u skladu s odredbama članka 76. stavka 2., Agencija u roku od 70 dana donosi odluku o tome može li se očekivati da plan pedijatrijskog istraživanja omogući prikupljanje podataka nužnih za određivanje uvjeta pod kojima se lijek može koristiti za liječenje pedijatrijske populacije ili njezinih podskupina te opravdavaju li očekivane terapijske koristi provođenje predviđenih studija, prema potrebi i u odnosu na postojeće načine liječenja.
3. Nakon primitka ažurirane verzije plana pedijatrijskog istraživanja iz članka 74. stavka 2. trećeg podstavka Agencija ocjenjuje plan u roku od 30 dana.
Nakon isteka roka utvrđenog u prvom podstavku, ako Agencija ne uputi nikakav zahtjev u skladu sa stavkom 5., ažurirana verzija plana pedijatrijskog istraživanja smatra se prihvaćenom.
4. Nakon primitka konačnog plana pedijatrijskog istraživanja iz članka 74. stavka 2. trećeg podstavka Agencija u roku od 60 dana donosi odluku o planu pedijatrijskog istraživanja uzimajući u obzir sva ažuriranja koja su eventualno provedena te početnu odluku u skladu sa stavcima 2. i 3.
5. U rokovima utvrđenima u stavcima 1., 2., 3. ili 4. Agencija od podnositelja zahtjeva može zatražiti da predloži izmjene plana ili da dostavi dodatne informacije, pri čemu se rokovi iz stavaka 1., 2., 3. i 4. produljuju za najviše isti broj dana. Ti se rokovi suspendiraju dok se ne dostave tražene dodatne informacije.
6. Na donošenje odluka Agencije primjenjuje se postupak utvrđen u članku 87.

Članak 78.

Odobranje izuzeća

1. Na temelju razloga navedenih u članku 75. stavku 1. podnositelj zahtjeva Agenciji može podnijeti zahtjev za izuzeće za određeni lijek.
2. Nakon primitka valjanog zahtjeva u skladu s odredbama članka 76. stavka 2. Agencija u roku od 90 dana donosi odluku o tome hoće li se izuzeće za određeni lijek odobriti ili ne.
Agencija prema potrebi od podnositelja zahtjeva može zatražiti da dopuni dostavljene podatke i dokumente. Ako Agencija iskoristi tu mogućnost, rok od 90 dana suspendira se dok se ne dostave tražene dodatne informacije.
3. Ako je to primjereno, Agencija na vlastitu inicijativu može donositi odluke, na temelju razloga navedenih u članku 75. stavku 1., o odobravanju izuzeća za određenu skupinu lijekova ili za određeni lijek, kako je utvrđeno u članku 75. stavku 2.
4. Agencija u bilo kojem trenutku može donijeti odluku o preispitivanju već odobrenog izuzeća.

5. Ako se izuzeće za određeni lijek ili skupinu lijekova ukine, zahtjev iz članka 6. stavka 5. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] neće se primjenjivati u razdoblju od 36 mjeseci od datuma uklanjanja s popisa izuzeća.
6. Na donošenje odluka Agencije primjenjuje se postupak utvrđen u članku 87.
7. Uz savjetovanje s Komisijom i zainteresiranim stranama Agencija sastavlja i objavljuje smjernice za praktičnu primjenu ovog članka.

Članak 79.

Popis izuzeća

Agencija vodi popis odobrenih izuzeća. Taj se popis redovito ažurira i dostupan je javnosti.

Članak 80.

Izuzeća odobrena nakon negativne odluke o planu pedijatrijskog istraživanja

Ako Agencija nakon razmatranja plana pedijatrijskog istraživanja zaključi da se članak 75. stavak 1. točke (a), (b) ili (c) primjenjuju na dotični lijek, ona donosi negativnu odluku na temelju članka 77. stavaka 1., 2. ili 4.

U takvim slučajevima Agencija donosi odluku u korist izuzeća na temelju članka 78. stavka 3. Agencija obje odluke donosi istodobno.

Na donošenje odluka Agencije primjenjuje se postupak utvrđen u članku 87.

Članak 81.

Odgode

1. Istodobno s podnošenjem zahtjeva za plan pedijatrijskog istraživanja na temelju članka 76. stavka 1. ili tijekom ocjene plana pedijatrijskog istraživanja podnositelj zahtjeva može podnijeti i zahtjev za odgodu pokretanja ili završetka nekih ili svih mjera utvrđenih u tom planu. Takva odgoda mora biti utemeljena na znanstvenim ili tehničkim razlozima ili razlozima povezanim sa zaštitom javnog zdravlja.

U svakom slučaju, odgoda se odobrava ako je primjereno provesti studije kod odraslih prije pokretanja studija u pedijatrijskoj populaciji ili ako bi studije u pedijatrijskoj populaciji trajale dulje od studija u odraslih.

2. Agencija donosi odluku o zahtjevu iz stavka 1. i o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva. Agencija takvu odluku donosi istodobno s donošenjem pozitivne odluke na temelju članka 77. stavaka 1. ili 2.

U odluci u korist odgode određuju se rokovi za početak ili završetak provedbe dotičnih mjera.

3. Trajanje odgode utvrđuje se u odluci Agencije i iznosi najviše pet godina.
4. Na temelju iskustva stečenog primjenom ovog članka, Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 175. radi izmjene razloga za odobravanje odgode iz stavka 1.

Članak 82.

Produljenje odgoda

1. U opravdanim se slučajevima najmanje šest mjeseci prije isteka razdoblja odgode može podnijeti zahtjev za produljenje odgode. Produljenje odgode ne prelazi trajanje razdoblja odgode utvrđenog na temelju članka 81. stavka 3.
Agencija odluku o produljenju donosi u roku od 60 dana.
2. Agencija prema potrebi od podnositelja zahtjeva može zatražiti da dostavi dodatne podatke i dokumente, u kojem se slučaju rok od 60 dana suspendira dok se ne dostave tražene dodatne informacije.
3. Na donošenje odluka Agencije primjenjuje se postupak utvrđen u članku 87.

Članak 83.

Izuzeća tijekom izvanrednog stanja u području javnog zdravlja

1. Odluka Agencije iz članka 6. stavka 5. točke (e) [revidirane Direktive 2001/83/EZ] odnosi se samo na lijekove namijenjene liječenju, prevenciji ili medicinskoj dijagnozi ozbiljne ili po život opasne bolesti ili stanja koji su izravno povezani s izvanrednim stanjem u području javnog zdravlja.
2. U odluci iz stavka 1. navode se razlozi za odobravanje takvog odstupanja te njegovo trajanje.
3. Najkasnije na dan isteka odstupanja iz stavka 2. podnositelj zahtjeva Agenciji podnosi plan pedijatrijskog istraživanja ili zahtjev za izuzeće uz zahtjev za prihvaćanje u skladu s odredbama članka 76. stavka 1.

Članak 84.

Izmjena plana pedijatrijskog istraživanja

1. Ako nakon donošenja odluke o prihvaćanju plana pedijatrijskog istraživanja podnositelj zahtjeva naiđe na poteškoće u provođenju plana zbog kojih plan postaje neprovediv ili neprikladan, podnositelj zahtjeva može predložiti izmjene ili Agenciji podnijeti zahtjev za odgodu u skladu s člankom 81. ili izuzeće u skladu s člankom 75. Agencija u roku od 90 dana donosi odluku na temelju postupka utvrđenog u članku 87. Agencija prema potrebi od podnositelja zahtjeva može zahtijevati da dopuni dostavljene podatke i dokumente. Ako Agencija iskoristi tu mogućnost, rok se suspendira dok se ne dostave tražene dodatne informacije.
2. Ako nakon odluke o prihvaćanju plana pedijatrijskog istraživanja iz članka 77. stavaka 1., 2. i 4. ili na temelju ažuriranog plana pedijatrijskog istraživanja dostavljenog u skladu s člankom 77. stavkom 3. Agencija na temelju dostupnih novih znanstvenih informacija smatra da prihvaćeni plan ili neki njegovi elementi više nisu prikladni, ona od podnositelja zahtjeva traži da predloži izmjene plana pedijatrijskog istraživanja.
Podnositelj zahtjeva tražene izmjene dostavlja u roku od 60 dana.
Agencija te izmjene preispituje u roku od 30 dana te donosi odluku o njihovu odbijanju ili prihvaćanju.
3. U roku iz stavka 2. trećeg podstavka Agencija od podnositelja zahtjeva može zatražiti dodatne izmjene uz one koje su joj dostavljene ili može zatražiti da joj dostavi dodatne informacije, pri čemu se rok iz stavka 2. trećeg podstavka produljuju

za dodatnih 30 dana. Taj se rok suspendira dok se ne dostave tražene dodatne informacije ili dodatne izmjene.

4. Na donošenje odluka Agencije primjenjuje se postupak utvrđen u članku 87.

Članak 85.

Detaljni naputci za zahtjeve u vezi s planovima pedijatrijskog istraživanja, izuzećima i odgodama

1. Uz savjetovanje s državama članicama, Komisijom i zainteresiranim stranama Agencija sastavlja detaljne naputke o formatu i sadržaju kojima moraju udovoljavati zahtjevi za prihvaćanje ili izmjenu plana pedijatrijskog istraživanja i zahtjevi za izuzeća ili odgode kako bi se smatrali valjanima te o postupku za provjeru usklađenosti iz članka 48., članka 49. stavka 2., članka 86. i članka 90. stavka 2. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
2. Detaljni naputci o formatu i sadržaju zahtjeva za prihvaćanje plana pedijatrijskog istraživanja iz stavka 1.:
 - (a) sadržavaju popis informacija koje treba uključiti u zahtjev za prihvaćanje ili izmjenu plana pedijatrijskog istraživanja ili u zahtjeve za izuzeće u slučajevima iz članka 75. stavka 1.;
 - (b) prilagođavaju se kako bi se u obzir uzele specifičnosti:
 - i. prilagođenog postupka za planove pedijatrijskog istraživanja iz članka 74. stavka 2.;
 - ii. lijekova koji se razvijaju samo za primjenu kod djece;
 - iii. lijekova za koje se zahtjev podnosi na temelju postupka iz članka 92.

Članak 86.

Usklađenost s planom pedijatrijskog istraživanja

Ako se zahtjev podnosi u skladu s postupcima utvrđenima u ovoj Uredbi, Odbor za lijekove za humanu primjenu provjerava je li zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili izmjenu usklađen sa zahtjevima iz članka 6. stavka 5. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

Članak 87.

Postupak za donošenje odluke u vezi s planovima pedijatrijskog istraživanja, izuzećem ili odgodom

1. Odluke iz članaka 77., 78., 80., 81., 82. i 84. koje donosi Agencija potkrepljuju se znanstvenim zaključcima koji se prilažu odluci.
2. Ako to smatra nužnim, Agencija se pri izradi navedenih znanstvenih zaključaka može savjetovati s Odborom za lijekove za humanu primjenu ili odgovarajućim radnim skupinama. Ishod tog savjetovanja prilaže se odluci.
3. Odluke Agencije stavljaju se na raspolaganje javnosti nakon brisanja svih informacija poslovno povjerljive prirode.

Članak 88.

Prekid plana pedijatrijskog istraživanja

Ako se plan pedijatrijskog istraživanja, koji je prihvaćen u skladu s odredbama članka 77. stavaka 1., 2. i 4., prekine, podnositelj zahtjeva obavještuje Agenciju o svojoj namjeri da prekine provođenje plana pedijatrijskog istraživanja te navodi razloge za takav prekid najmanje šest mjeseci prije prekida.

Agencija tu informaciju objavljuje.

Članak 89.

Znanstveni savjet za razvoj lijekova za pedijatrijsku primjenu

Svaka pravna ili fizička osoba koja razvija lijek namijenjen pedijatrijskoj primjeni ili lijek namijenjen liječenju *in utero* može prije podnošenja plana pedijatrijskog istraživanja i tijekom njegove provedbe zatražiti savjet Agencije o ustroju i provedbi različitih ispitivanja i studija potrebnih za dokazivanje kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijeka kod pedijatrijske populacije u skladu s člankom 138. stavkom 1. točkom (za).

Agencija savjet na temelju ovog članka daje besplatno.

Članak 90.

Podaci koji proizlaze iz plana pedijatrijskog istraživanja

1. Ako se izdaje odobrenje za stavljanje u promet ili odobrava izmjena odobrenja za stavljanje u promet u skladu s ovom Uredbom:
 - (a) rezultati svih kliničkih studija provedenih u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja iz članka 6. stavka 5. točke (a) [revidirane Direktive 2001/83/EZ] uključuju se u sažetak opisa svojstava lijeka i, prema potrebi, uputu o lijeku; ili
 - (b) sva prihvaćena izuzeća iz članka 6. stavka 5. točaka (b) i (c) [revidirane Direktive 2001/83/EZ] evidentiraju se u sažetku opisa svojstava dotičnog lijeka i, prema potrebi, u uputi o dotičnom lijeku.
2. Ako je zahtjev u skladu sa svim mjerama sadržanima u prihvaćenom završenom planu pedijatrijskog istraživanja te ako sažetak opisa svojstava lijeka odražava rezultate studija provedenih u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja, Komisija u odobrenju za stavljanje u promet navodi izjavu da je zahtjev u skladu s prihvaćenim završenim planom pedijatrijskog istraživanja.

Članak 91.

Izmjena odobrenja za stavljanje u promet na temelju pedijatrijskih studija

1. Svaka klinička studija koja uključuje primjenu u pedijatrijskoj populaciji lijeka za koji je izdano odobrenje za stavljanje u promet i čiji je sponzor nositelj odobrenja za stavljanje u promet, neovisno o tome provodi li se u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja, podnosi se Agenciji ili državama članicama koje su prethodno odobrile dotični lijek u roku od šest mjeseci od završetka studija.
2. Stavak 1. primjenjuje se neovisno o tome namjerava li nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnijeti zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za pedijatrijsku indikaciju.

3. Ako su lijekovi odobreni u skladu s odredbama ove Uredbe, Komisija može ažurirati sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku i u skladu s tim izmijeniti odobrenje za stavljanje u promet.

Članak 92.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka za pedijatrijsku primjenu

1. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka za pedijatrijsku primjenu podnosi se u skladu s člancima 5. i 6. i uz njega se prilažu podaci i dokumenti nužni za utvrđivanje kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti u pedijatrijskoj populaciji, uključujući sve potrebne podatke u potvrdu odgovaraćuje formulacije, farmaceutskog oblika, jačine, puta primjene i eventualnog proizvoda za primjenu lijeka, u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja. Zahtjev mora sadržavati i odluku Agencije kojom se prihvaća dotični plan pedijatrijskog istraživanja.
2. Ako je lijek odobren ili je bio odobren u državi članici ili u Uniji, u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za pedijatrijsku primjenu može se, prema potrebi, upućivati na podatke sadržane u dokumentaciji o tom lijeku, u skladu s člankom 29. ili člankom 9. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
3. Lijek za koji je izdano odobrenje za stavljanje u promet za pedijatrijsku primjenu može zadržati naziv bilo kojeg lijeka koji sadržava istu djelatnu tvar i za koji je istom nositelju odobrenja za stavljanje u promet odobrenje izdano za primjenu u odraslih.
4. Podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za pedijatrijsku primjenu ni na koji način ne sprečava podnošenje zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet za druge terapijske indikacije.

Članak 93.

Nagrade za lijekove odobrene na temelju postupka za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za pedijatrijsku primjenu

Ako je izdano odobrenje za stavljanje u promet za pedijatrijsku primjenu iz članka 92. i u njemu su navedeni rezultati svih studija provedenih u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja, za dotični se lijek primjenjuju neovisna razdoblja zaštite podataka i tržišne zaštite iz članka 80. i 81. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

Članak 94.

Pedijatrijska klinička ispitivanja

1. Baza podataka EU-a uspostavljena člankom 81. Uredbe (EU) br. 536/2014 uključuje klinička ispitivanja koja se provode u trećim zemljama, koja su:
 - (a) sadržana u prihvaćenom planu pedijatrijskog istraživanja;
 - (b) podnesena u skladu s odredbama članka 91.
2. Za klinička ispitivanja iz stavka 1. koja se provode u trećim zemljama naručitelj ispitivanja, adresat odluke Agencije o planu pedijatrijskog istraživanja iz članka 77. ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet, ovisno o slučaju, prije početka ispitivanja u bazu podataka EU-a unosi opis sljedećih elemenata:
 - (a) protokola kliničkog ispitivanja;

- (b) korištenih ispitivanih lijekova;
- (c) obuhvaćenih terapijskih indikacija;
- (d) pojedinosti o populaciji obuhvaćenoj ispitivanjem.

Neovisno o ishodu kliničkog ispitivanja, naručitelj ispitivanja, adresat odluke Agencije o planu pedijatrijskog istraživanja ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet, ovisno o slučaju, u roku od šest mjeseci od završetka ispitivanja sažetak rezultata ispitivanja podnosi u bazu podataka EU-a.

Ako iz opravdanih znanstvenih razloga sažetak rezultata ispitivanja nije moguće podnijeti u roku od šest mjeseci, sažetak se u bazu podataka EU-a podnosi najkasnije u roku od 12 mjeseci od završetka ispitivanja. U bazu podataka EU-a treba podnijeti i obrazloženje za kašnjenje.

3. Uz savjetovanje s Komisijom, državama članicama i zainteresiranim stranama Agencija sastavlja smjernice o vrsti informacija iz stavka 2.
4. Na temelju iskustva stečenog primjenom ovog članka Komisija može donijeti provedbene akte u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2. radi izmjene podataka o kliničkim ispitivanjima koja se provode u trećim zemljama, koji se podnose u bazu podataka EU-a kako je navedeno u stavku 2.

Članak 95.

Europska mreža

1. Agencija razvija europsku mrežu predstavnika pacijenata, pripadnika akademske zajednice, subjekata koji razvijaju lijekove, istraživača i istraživačkih centara sa stručnim znanjem u provođenju studija u pedijatrijskoj populaciji.
2. Ciljevi europske mreže su, među ostalim, rasprava o prioritetima u kliničkom razvoju lijekova za djecu, posebno u području nezadovoljenih medicinskih potreba, koordinacija studija povezanih s lijekovima za pedijatrijsku primjenu, izgradnja nužnih znanstvenih i administrativnih kompetencija na europskoj razini i sprečavanje nepotrebnog udvostručivanja studija i ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji.

Članak 96.

Poticaji za istraživanja lijekova za djecu

Lijekovi za pedijatrijsku primjenu ispunjavaju uvjete za dobivanje poticaja koje Unija i države članice stavljaju na raspolaganje za potporu istraživanju, razvoju i dostupnosti lijekova za pedijatrijsku primjenu.

Članak 97.

Naknade i doprinos Unije za pedijatrijske aktivnosti

1. U slučaju podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka za pedijatrijsku primjenu u skladu s postupkom utvrđenim u članku 92., iznos

umanjenih naknada za ocjenu zahtjeva i održavanje odobrenja za stavljanje u promet utvrdit će se u skladu s člankom 6. [nove uredbe o naknadama³⁸].

2. Za sljedeće ocjene Agencija ne naplaćuje naknadu:
 - (a) ocjena zahtjeva za izuzeće;
 - (b) ocjena zahtjeva za odgodu;
 - (c) ocjena zahtjeva za planove pedijatrijskog istraživanja;
 - (d) ocjena usklađenosti s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja.
3. Doprinosom Unije predviđenim člankom 154. pokriva se rad Agencije, uključujući ocjenu planova pedijatrijskog istraživanja, znanstveni savjet i sva izuzeća od naknada predviđena ovim poglavljem te podupiru aktivnosti Agencije na temelju članaka 94. i 95.

Članak 98.

Godišnje izvješćivanje

Agencija najmanje jednom godišnje objavljuje:

- (a) popis poduzeća i lijekova kojima su dodijeljene bilo koje nagrade i poticaji iz ove Uredbe;
- (b) poduzeća koja nisu ispunila neku od obveza iz ove Uredbe;
- (c) broj planova pedijatrijskog istraživanja prihvaćenih u skladu s člankom 74.;
- (d) broj prihvaćenih izuzeća, uz sažeto obrazloženje razloga za izuzeće;
- (e) broj prihvaćenih odgoda;
- (f) broj završenih planova pedijatrijskog istraživanja;
- (g) produljenja odgoda preko pet godina i detaljna obrazloženja dostavljena kako je navedeno u članku 82.;
- (h) znanstveni savjet pružen u vezi s razvojem lijekova namijenjenih djeci.

POGLAVLJE VIII. FARMAKOVIGILANCIJA

Članak 99.

Farmakovigilancija

1. Obveze nositeljâ odobrenja za stavljanje u promet utvrđene u članku 99. i članku 100. stavku 1. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] primjenjuju se na nositelje odobrenja za stavljanje u promet za lijekove za humanu primjenu odobrene u skladu s ovom Uredbom.

³⁸ Uredba [XXX] Europskog parlamenta i Vijeća o pristojbama i naknadama koje se plaćaju Europskoj agenciji za lijekove, o izmjeni Uredbe (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća te o stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EZ) br. 297/95 i Uredbe (EU) 658/2014 Europskog parlamenta i Vijeća [SL L X, XX.XX.XXXX, str. X.].

2. Agencija nositelju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku može odrediti obvezu provođenja sustava upravljanja rizikom iz članka 99. stavka 4. točke (c) [revidirane Direktive 2001/83/EZ] ako postoji zabrinutost u vezi s rizicima koji bi mogli utjecati na omjer koristi i rizika odobrenog lijeka. U tom kontekstu, Agencija također obvezuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet da dostavi plan upravljanja rizikom za sustav upravljanja rizikom koji namjerava uvesti za dotični lijek.

Obveza iz stavka 2. obrazlaže se i o njezinu se uvođenju dostavlja pisana obavijest te sadržava vremenski okvir za dostavu plana upravljanja rizikom.

3. Agencija nositelju odobrenja za stavljanje u promet omogućuje podnošenje pisanih primjedbi u pogledu određivanja obveze u roku koji ona odredi, ako to nositelj odobrenja za stavljanje u promet zatraži u roku od 30 dana od primitka pisane obavijesti o obvezi.

Na temelju pisanih primjedbi nositelja odobrenja za stavljanje u promet Agencija preispituje svoje mišljenje.

4. Ako Agencija u svojem mišljenju potvrdi obvezu te ako Komisija ne vrati mišljenje Agenciji na daljnje razmatranje, Komisija u skladu s tim izmjenjuje odobrenje za stavljanje u promet u skladu s postupkom utvrđenim u članku 13. kako bi se:
 - (a) uključila obveza kao uvjet za odobrenje za stavljanje u promet te se u skladu s tim ažurira sustav upravljanja rizikom;
 - (b) uključile mjere koje se moraju poduzeti u okviru sustava upravljanja rizikom kao uvjeti za odobrenje za stavljanje u promet iz članka 12. stavka 4. točke (e).

Članak 100.

Obavijesti o sigurnosti

Obveze nositeljâ odobrenja za stavljanje u promet utvrđene u članku 104. stavku 1. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] i obveze država članica, Agencije i Komisije utvrđene u stavicama 2., 3., i 4. tog članka primjenjuju se na obavijesti o sigurnosti iz članka 138. stavka 1. točke (f) ove Uredbe u vezi s lijekovima za humanu primjenu odobrenima u skladu s ovom Uredbom.

Članak 101.

Baza podataka Eudravigilance

1. Agencija u suradnji s državama članicama i Komisijom uspostavlja i održava bazu podataka i mrežu za obradu podataka („baza podataka Eudravigilance”) radi objedinjavanja farmakovigilancijskih informacija o lijekovima odobrenima u Uniji te omogućavanja razmjene i istodobnog pristupa nadležnih tijela tim informacijama.

U opravdanim slučajevima baza podataka Eudravigilance može sadržavati farmakovigilancijske informacije o lijekovima koji se koriste u okviru milosrdne uporabe iz članka 26. ili u okviru programa za rani pristup.

Baza podataka Eudravigilance sadržava informacije o sumnjama na nuspojave kod ljudi koje su se pojavile pri uporabi lijeka u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet te pri uporabama izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet, te o sumnjama na nuspojave koje su se pojavile tijekom studija provedenih na lijeku nakon izdavanja odobrenja ili u vezi s profesionalnom izloženosti lijeku.

2. Agencija u suradnji s državama članicama i Komisijom utvrđuje funkcionalne specifikacije za bazu podataka Eudravigilance te vremenski okvir za njihovu provedbu.

Agencija priprema godišnje izvješće o bazi podataka Eudravigilance te ga šalje Europskom parlamentu, Vijeću i Komisiji.

Kod svih bitnih izmjena baze podataka Eudravigilance i njezinih funkcionalnih specifikacija uzimaju se u obzir preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije.

Baza podataka Eudravigilance u potpunosti je dostupna nadležnim tijelima država članica, Agenciji i Komisiji. Također je dostupna nositeljima odobrenja za stavljanje u promet u mjeri u kojoj je to potrebno kako bi ispunili svoje farmakovigilancijske obveze.

Agencija osigurava odgovarajuću razinu pristupa bazi podataka Eudravigilance zdravstvenim djelatnicima i javnosti uz zajamčenu zaštitu osobnih podataka. Agencija surađuje sa svim dionicima, uključujući istraživačke institucije, zdravstvene djelatnike, pacijente i udruge potrošača, kako bi se definirala „odgovarajuća razina pristupa” bazi podataka Eudravigilance za zdravstvene djelatnike i javnost.

Podaci u bazi podataka Eudravigilance stavljaju se na raspolaganje javnosti u zbirnom obliku uz objašnjenje o tome kako se moraju tumačiti.

3. Agencija je, u suradnji s nositeljem odobrenja za stavljanje u promet ili državom članicom koji su u bazu podataka Eudravigilance dostavili pojedinačnu prijavu sumnje na nuspojave, odgovorna za operativne postupke kojima se osigurava kakvoća i cjelovitost informacija prikupljenih u bazi podataka Eudravigilance.
4. Pojedinačne prijave sumnji na nuspojave i daljnja izvješća koje su u bazu podataka Eudravigilance dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet po primitku se šalju elektroničkim putem nadležnom tijelu države članice u kojoj se reakcija pojavila.

Članak 102.

Načini prijavljivanja sumnji na nuspojave

Agencija u suradnji s državama članicama izrađuje standardne internetske strukturirane obrasce s pomoću kojih zdravstveni djelatnici i pacijenti prijavljuju sumnju na nuspojave u skladu s odredbama iz članka 106. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

Članak 103.

Registar periodičkih izvješća o sigurnosti

Agencija u suradnji s nadležnim tijelima država članica i Komisijom osniva i održava registar periodičkih izvješća o sigurnosti („registar”) i pripadajućih izvješća o ocjeni u pogledu lijekova odobrenih u Uniji tako da budu u potpunosti i stalno dostupna Komisiji, nadležnim tijelima država članica, Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije, Odboru za lijekove za humanu primjenu i koordinacijskoj skupini iz članka 37. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] („koordinacijska skupina”).

Agencija utvrđuje funkcionalne specifikacije registra u suradnji s nadležnim tijelima država članica i Komisijom te nakon savjetovanja s Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije.

Kod svih bitnih izmjena registra i funkcionalnih specifikacija uvijek se uzimaju u obzir preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije.

Članak 104.

Europski internetski portal za lijekove i registar studija za procjenu rizika za okoliš

1. Agencija u suradnji s državama članicama i Komisijom uspostavlja i vodi europski internetski portal za lijekove radi širenja informacija o lijekovima koji su odobreni ili će se odobriti u Uniji. Putem tog internetskog portala Agencija objavljuje:
 - (a) imena članova odborâ iz članka 142. točaka (d) i (e) i članova koordinacijske skupine te njihove profesionalne kvalifikacije i izjave iz članka 147. stavka 2.;
 - (b) dnevni red i zapisnik svakog sastanka odborâ iz članka 142. točaka (d) i (e) i koordinacijske skupine u vezi s aktivnostima farmakovigilancije;
 - (c) sažetak planova upravljanja rizikom za lijekove odobrene u skladu s ovom Uredbom;
 - (d) popis mjesta u Uniji na kojima se čuva glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu te podaci za kontakt za upite o farmakovigilanciji za sve lijekove odobrene u Uniji;
 - (e) informacije o načinu prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova nadležnim tijelima država članica te standardne strukturirane obrasce iz članka 102. s pomoću kojih pacijenti i zdravstveni djelatnici prijavljuju sumnje na nuspojave putem interneta, uključujući poveznice na nacionalne internetske stranice;
 - (f) referentne datume Unije i učestalost dostavljanja periodičkih izvješća o sigurnosti u skladu s člankom 108. [revidirane Direktive 2001/83/EZ];
 - (g) protokole i javne sažetke rezultata studija sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja iz članaka 108. i 120. [revidirane Direktive 2001/83/EZ];
 - (h) pokretanje postupka predviđenog u članku 41. stavku 2. i člancima 114., 115. i 116. [revidirane Direktive 2001/83/EZ], djelatne tvari ili lijekove o kojima je riječ te pitanje na koje se odnosi, sva javna saslušanja u okviru tog postupka i informacije o načinu dostave informacija i sudjelovanja u javnim saslušanjima;
 - (i) zaključke ocjena, preporuke, mišljenja, odobrenja i odluke koje su donijeli Agencija i njezini odbori na temelju ove Uredbe i [revidirane Direktive 2001/83/EZ], osim ako je propisano da Agencija te informacije objavljuje na drugi način;
 - (j) zaključke ocjena, preporuke, mišljenja, odobrenja i odluke koje su donijeli koordinacijska skupina, nadležna tijela država članica i Komisija u okviru postupaka utvrđenih u člancima 16., 106., 107. i 108. ove Uredbe i u okviru poglavlja IX. odjeljaka 3. i 7. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].Sažeci iz točke (c) sadržavaju opis dodatnih mjera za minimiziranje rizika.
2. Pri uspostavi i revidiranju internetskog portala Agencija se savjetuje s relevantnim dionicima, uključujući udruženja pacijenata i potrošača, zdravstvene djelatnike i predstavnike industrije.

3. Agencija u suradnji s državama članicama i Komisijom uspostavlja i vodi registar studija za procjenu rizika za okoliš za potrebe podupiranja procjene rizika za okoliš za lijekove odobrene u Uniji, osim ako se te informacije objavljuju u Uniji drugim sredstvima.

Informacije u tom registru javno su dostupne, osim ako su potrebna ograničenja kako bi se zaštitile poslovno povjerljive informacije. Za potrebe uspostave tog registra Agencija od nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nadležnih tijela može zatražiti da dostave rezultate svih takvih studija koje su već provedene za lijekove odobrene u Uniji do [Ured za publikacije, unijeti datum: 24 mjeseca nakon datuma početka primjene ove Uredbe].

Članak 105.

Praćenje literature

1. Agencija u odabranoj medicinskoj literaturi prati prijave sumnji na nuspojave lijekova koji sadržavaju određene djelatne tvari. Objavljuje popis djelatnih tvari koje se prate i medicinske literature koja je predmet praćenja.
2. Agencija u bazu podataka Eudravigilance unosi relevantne informacije iz odabrane medicinske literature.
3. Agencija uz savjetovanje s Komisijom, državama članicama i zainteresiranim stranama sastavlja detaljan vodič o praćenju medicinske literature i unosu relevantnih informacija u bazu podataka Eudravigilance.

Članak 106.

Praćenje sigurnosti lijekova

1. Obveze nositeljâ odobrenja za stavljanje u promet i država članica utvrđene u člancima 105. i 106. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] primjenjuju se na evidentiranje i prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova za humanu primjenu odobrenih u skladu s ovom Uredbom.
2. Obveze nositeljâ odobrenja za stavljanje u promet utvrđene u članku 107. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] i postupci na temelju članka 107. i 108. te direktive primjenjuju se na podnošenje periodičkih izvješća o sigurnosti lijeka, utvrđivanje referentnih datuma Unije i promjene učestalosti podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti lijeka za lijekove za humanu primjenu odobrene u skladu s ovom Uredbom.

Odredbe koje se primjenjuju na podnošenje periodičkih izvješća o sigurnosti utvrđene u članku 108. stavku 2. drugom podstavku te direktive primjenjuju se na nositelje odobrenja za stavljanje u promet za odobrenja za stavljanje u promet koja su izdana prije 2. srpnja 2012. i za koja nisu utvrđeni učestalost i datumi za podnošenje periodičkih izvješća o sigurnosti kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dok se u odobrenju za stavljanje u promet ne utvrdi druga učestalost ili drugi datumi za podnošenje izvješća ili dok se ta učestalost i datumi ne utvrde u skladu s člankom 108. te direktive.

3. Ocjenu periodičkih izvješća o sigurnosti provodi izvjestitelj kojeg je imenovao Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije. Izvjestitelji blisko surađuju s izvjestiteljem kojeg je imenovao Odbor za lijekove za humanu primjenu ili referentna država članica za dotični lijek.

Izvjestitelj priprema izvješće o ocjeni u roku od 60 dana od primitka periodičnog izvješća o sigurnosti i šalje ga Agenciji i članovima Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije. Agencija izvješće šalje nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

U roku od 30 dana od primitka izvješća o ocjeni, nositelj odobrenja za stavljanje u promet i članovi Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije mogu Agenciji i izvjestitelju dostaviti primjedbe.

Nakon primitka primjedbi iz trećeg podstavka, izvjestitelj u roku od 15 dana ažurira izvješće o ocjeni uzimajući u obzir sve dostavljene primjedbe i prosljeđuje ga Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije donosi izvješće o ocjeni sa ili bez daljnjih izmjena na svojem sljedećem sastanku te izdaje preporuku. U preporuci se navode različita stajališta uz njihovo obrazloženje. Agencija doneseno izvješće o ocjeni i preporuku unosi u registar uspostavljen na temelju članka 103. te ih prosljeđuje nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

4. Ako se u izvješću o ocjeni preporučuju mjere koje se odnose na odobrenje za stavljanje u promet, Odbor za lijekove za humanu primjenu u roku od 30 dana od primitka izvješća Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije razmatra izvješće i donosi mišljenje o zadržavanju, izmjeni, suspenziji ili ukidanju dotičnog odobrenja za stavljanje u promet, uključujući vremenski okvir za provedbu mišljenja. Ako se to mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu razlikuje od preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, Odbor za lijekove za humanu primjenu svojem mišljenju prilaže detaljno objašnjenje znanstvene osnove za razlike zajedno s preporukom.

Ako se u mišljenju navodi da je potrebna regulatorna mjera u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet, Komisija putem provedbenih akata donosi odluku o izmjeni, suspenziji ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 13. Ako Komisija donese takvu odluku, ona može donijeti i odluku koja se upućuje državama članicama na temelju članka 57.

5. U slučaju jedinstvene ocjene periodičkih izvješća o sigurnosti koja se odnose na više od jednog odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 110. stavkom 1. [revidirane Direktive 2001/83/EZ], među kojima je najmanje jedno odobrenje za stavljanje u promet izdano u skladu s ovom Uredbom, primjenjuje se postupak iz članaka 107. i 109. te direktive.
6. Konačne preporuke, mišljenja i odluke iz stavaka 3., 4. i 5. objavljuju se na Europskom internetskom portalu za lijekove iz članka 104.

Članak 107.

Aktivnosti Agencije povezane s farmakovigilancijom

1. U pogledu lijekova za humanu primjenu odobrenih u skladu s ovom Uredbom Agencija u suradnji s državama članicama poduzima sljedeće mjere:
 - (a) prati ishod mjera za minimiziranje rizika iz planova upravljanja rizikom i uvjeta iz članka 12. stavka 4. točaka od (d) do (g) ili iz članka 20. stavka 1. točaka (a) i (b) te iz članka 18. stavka 1. i članka 19.;
 - (b) procjenjuje ažuriranja sustava upravljanja rizikom;

- (c) prati podatke u bazi podataka Eudravigilance kako bi utvrdila postoje li novi rizici i jesu li se rizici promijenili te utječu li ti rizici na omjer koristi i rizika.
2. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije provodi početnu analizu i određuje prioritet signala o novim ili promijenjenim rizicima te promjenama omjera koristi i rizika. Ako smatra da je potrebno daljnje postupanje, procjena tih signala i dogovor o daljnjem postupanju u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet provode se u vremenskom okviru razmjernom opsegu i ozbiljnosti problema. Prema potrebi, procjena tih signala može se uključiti u procjenu periodičkog izvješća o sigurnosti koja je u tijeku ili u postupak koji je u tijeku u skladu s člancima 95. i 114. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] ili člankom 55. ove Uredbe.
3. Agencija i nadležna tijela država članica te nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavješćuju jedni druge u slučaju novih ili promijenjenih rizika te promjena omjera koristi i rizika.

Članak 108.

Neintervencijske studije sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja

1. Za neintervencijske studije sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja u vezi s lijekovima za humanu primjenu odobrenima u skladu s ovom Uredbom koja se provode na temelju obveze utvrđene u skladu s člancima 13. i 20. primjenjuje se postupak predviđen u članku 117. stavcima od 3. do 7., člancima 118., 119. i 120. i članku 121. stavku 1. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
2. Ako u skladu s postupkom iz stavka 1. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije izda preporuke za izmjenu, suspenziju ili ukidanje odobrenja za stavljanje u promet, Odbor za lijekove za humanu primjenu donosi mišljenje uzimajući u obzir preporuku, a Komisija donosi odluku u skladu s člankom 13.

Ako se mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu razlikuje od preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, Odbor za lijekove za humanu primjenu svojem mišljenju prilaže detaljno objašnjenje znanstvene osnove za razlike zajedno s preporukom.

Članak 109.

Razmjena informacija s drugim organizacijama

1. Agencija surađuje sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom u pitanjima farmakovigilancije i poduzima potrebne korake kako bi joj odmah dostavila odgovarajuće i primjerene podatke o mjerama poduzetima u Uniji koje bi mogle utjecati na zaštitu javnog zdravlja u trećim zemljama.
- Agencija Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji odmah stavlja na raspolaganje sve prijave sumnji na nuspojave koje su se pojavile u Uniji.
2. Agencija i Europski centar za praćenje droga i ovisnosti o drogama razmjenjuju informacije koje primaju o zlouporabi lijekova uključujući informacije o nezakonitim drogama.

Članak 110.

Međunarodna suradnja

Na zahtjev Komisije, Agencija u suradnji s državama članicama sudjeluje u međunarodnom usklađivanju i normiranju tehničkih mjera koje se odnose na farmakovigilanciju.

Članak 111.

Suradnja s državama članicama

Agencija i države članice surađuju kako bi stalno razvijale sustave farmakovigilancije koji mogu postići visoke norme zaštite javnog zdravlja za sve lijekove za primjenu kod ljudi, neovisno o načinima odobrenja, uključujući korištenje pristupa suradnje, kako bi se najbolje iskoristila sredstva dostupna u okviru Unije.

Članak 112.

Izvješća o farmakovigilancijskim zadaćama

Agencija provodi redovite neovisne revizije svojih farmakovigilancijskih zadaća i o rezultatima izvješćuje svoj Upravni odbor svake dvije godine. Rezultati se potom objavljuju.

POGLAVLJE IX. REGULATORNO SIGURNO TESTNO OKRUŽENJE

Članak 113.

Regulatorno sigurno testno okruženje

1. Komisija može uspostaviti regulatorno sigurno testno okruženje prema posebnom planu sigurnog testnog okruženja na temelju preporuke Agencije i u skladu s postupkom iz stavaka od 4. do 7., ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:
 - (a) lijek ili kategoriju lijekova nije moguće razviti u skladu sa zahtjevima koji se primjenjuju na lijekove zbog znanstvenih ili regulatornih izazova koji proizlaze iz svojstava ili metoda povezanih s lijekom;
 - (b) svojstva ili metode iz točke (a) pozitivno i jasno doprinose kakvoći, sigurnosti ili djelotvornosti lijeka ili kategorije lijekova ili u velikoj mjeri doprinose pristupu pacijenata liječenju.
2. Regulatorno sigurno testno okruženje određuje regulatorni okvir, uključujući znanstvene zahtjeve, za razvoj i, prema potrebi, klinička ispitivanja i stavljanje u promet lijeka iz stavka 1. u skladu s uvjetima iz ovog poglavlja. Regulatorno sigurno testno okruženje može omogućiti ciljana odstupanja od ove Uredbe, [revidirane Direktive 2001/83/EZ] ili Uredbe (EZ) 1394/2007 u skladu s uvjetima iz članka 114.

Regulatorno sigurno testno okruženje uspostavlja se pod izravnim nadzorom nadležnih tijela dotičnih država članica s ciljem osiguravanja sukladnosti sa zahtjevima ove Uredbe i, ako je to relevantno, s drugim zakonodavstvom Unije i država članica na koje se sigurno testno okruženje odnosi. Svako kršenje uvjeta utvrđenih u odluci iz stavka 6. i svi utvrđeni rizici za zdravlje i okoliš odmah se prijavljuju Komisiji i Agenciji.
3. Agencija prati područje novih lijekova i može zatražiti informacije i podatke od nositelja odobrenja za stavljanje u promet, subjekata koji razvijaju lijekove, neovisnih stručnjaka i istraživača te predstavnika zdravstvenih djelatnika i pacijenata i može s njima pokrenuti preliminarne rasprave.

4. Ako Agencija smatra da je primjereno uspostaviti regulatorno sigurno testno okruženje za lijekove za koje je vjerojatno da će biti obuhvaćeni područjem primjene ove Uredbe, ona Komisiji daje preporuku. Agencija u toj preporuci navodi prihvatljive lijekove ili kategorije lijekova i prilaže joj plan sigurnog testnog okruženja iz stavka 1.

Agencija ne preporučuje uspostavu regulatornog sigurnog testnog okruženja za lijek čiji se program razvoja već nalazi u poodmakloj fazi.

5. Agencija je odgovorna za izradu plana sigurnog testnog okruženja na temelju podataka koje su dostavili subjekti koji razvijaju prihvatljive lijekove te nakon odgovarajućeg savjetovanja. U planu se navodi kliničko, znanstveno i regulatorno obrazloženje za sigurno testno okruženje te zahtjevi ove Uredbe, [revidirane Direktive 2001/83/EZ] i Uredbe (EZ) 1394/2007 koji se ne mogu ispuniti i prijedlog alternativnih mjera ili mjera ublažavanja, prema potrebi. U planu se navodi i predloženi vremenski okvir za trajanje sigurnog testnog okruženja. Prema potrebi, Agencija predlaže i mjere za ublažavanje mogućeg narušavanja tržišnih uvjeta kao posljedice uspostave regulatornog sigurnog testnog okruženja.
6. Komisija putem provedbenih akata donosi odluku o uspostavi regulatornog sigurnog testnog okruženja uzimajući u obzir preporuku Agencije i plan sigurnog testnog okruženja na temelju stavka 4. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2.
7. Odluke kojima se uspostavlja regulatorno sigurno testno okruženje na temelju stavka 5. vremenski su ograničene i sadržavaju detaljne uvjete za njegovu provedbu. Te odluke:
 - (a) sadržavaju predloženi plan sigurnog testnog okruženja;
 - (b) informaciju o trajanju regulatornog sigurnog testnog okruženja i njegovu isteku;
 - (c) u okviru plana sigurnog testnog okruženja sadržavaju zahtjeve ove Uredbe i [revidirane Direktive 2001/83/EZ] koji se ne mogu ispuniti te odgovarajuće mjere za ublažavanje mogućih rizika za zdravlje i okoliš.
8. Komisija putem provedbenih akata u bilo kojem trenutku može suspendirati ili ukinuti regulatorno sigurno testno okruženje u bilo kojem od sljedećih slučajeva:
 - (a) zahtjevi i uvjeti iz stavaka 6. i 7. više nisu ispunjeni;
 - (b) to je primjereno radi zaštite javnog zdravlja.

Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2.

Ako Agencija primi informaciju da može nastati jedan od slučajeva iz prvog podstavka, o tome obavješćuje Komisiju.

9. Ako se nakon donošenja odluke o uspostavi regulatornog sigurnog testnog okruženja u skladu sa stavkom 6. utvrde rizici za zdravlje, a ti se rizici mogu u cijelosti ublažiti propisivanjem dodatnih uvjeta, Komisija nakon savjetovanja s Agencijom može putem provedbenih akata izmijeniti svoju odluku. Komisija putem provedbenih akata može produljiti trajanje regulatornog sigurnog testnog okruženja. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2.

10. Ovim se člankom ne isključuje uspostava vremenski ograničenih pilot-projekata za testiranje različitih načina provedbe važećeg zakonodavstva.

Članak 114.

Lijekovi razvijeni u okviru sigurnog testnog okruženja

1. Pri odobravanju zahtjeva za kliničko ispitivanje za lijekove koji su obuhvaćeni regulatornim sigurnim testnim okruženjem države članice uzimaju u obzir plan sigurnog testnog okruženja iz članka 113. stavka 1.
2. Lijek odobren u okviru regulatornog sigurnog testnog okruženja može se staviti u promet samo ako je odobren u skladu s ovom Uredbom. Početni rok važenja takvog odobrenja ne prelazi trajanje regulatornog sigurnog testnog okruženja. Odobrenje se može produljiti na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet.
3. U opravdanim slučajevima odobrenje za stavljanje u promet lijeka razvijenog u okviru regulatornog sigurnog testnog okruženja može sadržavati odstupanja od zahtjeva utvrđenih u ovoj Uredbi i [revidiranoj Direktivi 2001/83/EZ]. Ta odstupanja mogu uključivati prilagodbu, postroženje ili odgodu zahtjeva ili izuzeće od njih. Svako odstupanje mora biti ograničeno na ono što je prikladno i nužno za postizanje ciljeva koji se nastoje postići te mora biti obrazloženo i navedeno u uvjetima za odobrenje za stavljanje u promet.
4. Za lijekove razvijene u okviru regulatornog sigurnog testnog okruženja za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu sa stavkom 2. i, prema potrebi, stavkom 3. u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku navodi se da je lijek razvijen u okviru regulatornog sigurnog testnog okruženja.
5. Ne dovodeći u pitanje članak 195. [revidirane Direktive 2001/83/EZ], Komisija suspendira odobrenje za stavljanje u promet izdano u skladu sa stavkom 2. ako je regulatorno sigurno testno okruženje suspendirano ili ukinuto u skladu s člankom 113. stavkom 7.
6. Komisija odmah izmjenjuje odobrenje za stavljanje u promet kako bi u obzir uzele mjere ublažavanja poduzete u skladu s člankom 115.

Članak 115.

Opće odredbe za sigurno testno okruženje

1. Regulatorna sigurna testna okruženja ne utječu na nadzorne i korektivne ovlasti nadležnih tijela. U slučaju utvrđivanja rizika za javno zdravlje ili zabrinutosti u pogledu sigurnosti u vezi s uporabom proizvoda koji su obuhvaćenim sigurnim testnim okruženjem, nadležna tijela odmah poduzimaju prikladne privremene mjere kako bi se suspendirala ili ograničila njihova uporaba te obavješćuju Komisiju u skladu s člankom 113. stavkom 2.

Ako takve mjere ublažavanja rizika nije moguće provesti ili se pokažu nedjelotvornima, postupak razvoja i testiranja suspendira se bez odgode dok se ne provedu djelotvorne mjere umanjivanja rizika.
2. Sudionici u regulatornom sigurnom testnom okruženju, osobito nositelj odobrenja za stavljanje u promet dotičnog lijeka, snose odgovornost na temelju primjenjivog zakonodavstva Unije i država članica o odgovornosti za svaku štetu nanесenu trećim stranama kao posljedica testiranja koje se provodi u okviru sigurnog testnog

okruženja. Dužni su obavijestiti Agenciju bez nepotrebne odgode o svim informacijama koje bi mogle podrazumijevati izmjenu regulatornog sigurnog testnog okruženja ili koje se odnose na kakvoću, sigurnost ili djelotvornost lijekova koji se razvijaju u okviru regulatornog sigurnog testnog okruženja.

3. Modaliteti i uvjeti funkcioniranja regulatornih sigurnih testnih okruženja, uključujući kriterije prihvatljivosti i postupak za podnošenje zahtjeva, odabir, sudjelovanje u sigurnom testnom okruženju i izlazak iz njega, te prava i obveze sudionika utvrđuju se u provedbenim aktima. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2.
4. Agencija uz doprinos država članica Komisiji podnosi godišnja izvješća o rezultatima provedbe regulatornog sigurnog testnog okruženja, uključujući primjere dobre prakse, stečena iskustva i preporuke za uspostavu tih okruženja te, prema potrebi, o primjeni ove Uredbe i drugih pravnih akata Unije koji se nadziru unutar sigurnog testnog okruženja. Komisija ta izvješća stavlja na raspolaganje javnosti.
5. Komisija revidira izvješća i prema potrebi donosi zakonodavne prijedloge radi ažuriranja regulatornog okvira iz članka 113. stavka 2 ili delegirane akte u skladu s člankom 28. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

POGLAVLJE X. DOSTUPNOST LIJEKOVA I SIGURNOST OPSKRBE LJEKOVIMA

ODJELJAK 1.

PRAĆENJE I UPRAVLJANJE NESTAŠICAMA I KRITIČNIM NESTAŠICAMA

Članak 116.

Obavijesti nositelja odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka za koji je izdano odobrenje za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku ili za koji je izdano nacionalno odobrenje za stavljanje u promet („nositelj odobrenja za stavljanje u promet”) obavješćuje nadležno tijelo države članice u kojoj je lijek stavljen u promet, a za lijekove za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku i Agenciju, (dalje u ovom poglavlju „dotično nadležno tijelo”) o:
 - (a) odluci da trajno prekine stavljanje lijeka u promet u toj državi članici najmanje dvanaest mjeseci prije nego što nositelj odobrenja za stavljanje u promet zadnji put isporuči taj lijek na tržište te države članice;
 - (b) svojem zahtjevu za trajno povlačenje odobrenja za stavljanje u promet tog lijeka koji je odobren u toj državi članici najmanje dvanaest mjeseci prije nego što nositelj odobrenja za stavljanje u promet zadnji put isporuči taj lijek na tržište te države članice;
 - (c) svojoj odluci da privremeno suspendira stavljanje u promet lijeka u toj državi članici najmanje šest mjeseci prije početka privremene suspenzije opskrbe tim lijekom tržišta dotične države članice od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet;

- (d) privremenom poremećaju u opskrbi lijekom u određenoj državi članici, očekivanog trajanja duljeg od dva tjedna, na temelju predviđanja potražnje nositelja odobrenja za stavljanje u promet najmanje šest mjeseci prije početka takvog privremenog poremećaja u opskrbi ili, ako to nije moguće i ako je opravdano, čim sazna za takav privremeni poremećaj, kako bi država članica mogla pratiti svaku moguću ili stvarnu nestašicu u skladu s člankom 118. stavkom 1.
2. Za potrebe obavijesti koje se dostavljaju u skladu sa stavkom 1. točkama (a), (b) i (c), nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja informacije utvrđene u dijelu I. Priloga IV.
- Za potrebe obavijesti koje se dostavljaju u skladu sa stavkom 1. točkom (d), nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja informacije utvrđene u dijelu III. Priloga IV.
- Nositelj odobrenja za stavljanje u promet odmah obavještuje dotično nadležno tijelo, prema potrebi, o svim relevantnim izmjenama informacija dostavljenih u skladu s ovim stavkom.
3. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 175. radi izmjene Priloga IV. u pogledu informacija koje je potrebno dostaviti u slučaju privremenog poremećaja opskrbe, informacija koje je potrebno dostaviti u slučaju suspenzije ili prestanka stavljanja na tržište lijeka ili povlačenja odobrenja za stavljanje u promet lijeka ili u pogledu sadržaja plana za sprečavanje nestašica iz članka 117.

Članak 117.

Plan za sprečavanje nestašica

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. uspostavlja i ažurira plan za sprečavanje nestašica za sve lijekove koji se stavljaju u promet. Za uspostavu plana za sprečavanje nestašica, nositelj odobrenja za stavljanje u promet navodi minimalni skup informacija utvrđen u dijelu V. Priloga IV. i uzima u obzir smjernice koje je sastavila Agencija u skladu sa stavkom 2.
2. Agencija u suradnji s radnom skupinom iz članka 121. stavka 1. točke (c) sastavlja smjernice za nositelje odobrenja za stavljanje u promet kako su definirani u članku 116. stavku 1. radi uspostave plana za sprečavanje nestašica.
3. Ako je to relevantno, nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. ažurira plan za sprečavanje nestašica kako bi ga dopunio dodatnim informacijama na temelju preporuka izvršne upravljačke skupine za nestašice i sigurnost lijekova (koja se još naziva „upravljačka skupina za nestašice lijekova” (MSSG)) osnovane člankom 3. stavkom 1. Uredbe (EU) 2022/123) u skladu s člankom 123. stavkom 4. i člankom 132. stavkom 1.

Članak 118.

Praćenje nestašica od strane nadležnih tijela država članica ili Agencije

1. Na temelju prijave iz članka 120. stavka 1. i članka 121. stavka 1. točke (c), informacija iz članka 119., članka 120. stavka 2. i članka 121. te obavijesti na temelju članka 116. stavka 1. točaka od (a) do (d) dotično nadležno tijelo iz članka 116. stavka 1. kontinuirano prati sve moguće ili stvarne nestašice tih lijekova.

Agencija to praćenje provodi u suradnji s relevantnim nadležnim tijelom države članice ako su ti lijekovi odobreni na temelju ove Uredbe.

2. Za potrebe stavka 1. dotično nadležno tijelo kako je definirano u članku 116. stavku 1. od nositelja odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. može zatražiti sve dodatne informacije. Osobito, od nositelja odobrenja za stavljanje u promet može zatražiti da dostavi plan za ublažavanje nestašica u skladu s člankom 119. stavkom 2., procjenu rizika u pogledu učinka suspenzije, prestanka ili povlačenja u skladu s člankom 119. stavkom 3. ili plan za sprečavanje nestašica iz članka 117. Dotično nadležno tijelo može odrediti rok za dostavu traženih informacija.

Članak 119.

Obveze nositelja odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1.:
 - (a) informacije koje se zahtijevaju u skladu s člankom 118. stavkom 2. ili člankom 124. stavkom 2. točkom (b) bez nepotrebne odgode dostavlja dotičnom nadležnom tijelu kako je definirano u članku 116. stavku 1. primjenjujući sredstva, metode i kriterije praćenja i izvješćivanja utvrđene na temelju članka 122. stavka 4. točke (b) do roka koji je odredilo to nadležno tijelo;
 - (b) prema potrebi, dostavlja ažuriranja informacija dostavljenih u skladu s točkom (a);
 - (c) dostavlja obrazloženje za nedostavljanje zahtijevanih informacija;
 - (d) prema potrebi, dotičnom nadležnom tijelu kako je definirano u članku 116. stavku 1. podnosi zahtjev za produljenje roka koji je to nadležno tijelo odredilo u skladu s točkom (a); i
 - (e) navodi sadržavaju li informacije dostavljene u skladu s točkom (a) bilo kakve poslovno povjerljive informacije, označava relevantne dijelove tih informacija koji su poslovno povjerljive prirode i objašnjava zašto se te informacije smatraju poslovno povjerljivima.
2. Za izradu plana za ublažavanje nestašica iz članka 118. stavka 2. nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. navodi minimalni skup informacija utvrđen u dijelu IV. Priloga IV. i uzima u obzir smjernice koje je sastavila Agencija u skladu s člankom 122. stavkom 4. točkom (c).
3. Za izradu procjene rizika u pogledu učinka suspenzije, prestanka ili povlačenja iz članka 118. stavka 2. nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. navodi minimalni skup informacija utvrđen u dijelu II. Priloga IV. i uzima u obzir smjernice koje je sastavila Agencija u skladu s člankom 122. stavkom 4. točkom (c).
4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. odgovoran je za pružanje točnih, neobmanjujućih i potpunih informacija koje je zatražilo dotično nadležno tijelo.
5. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. surađuje s nadležnim tijelom te mu na vlastitu inicijativu otkriva sve relevantne informacije i ažurira ih čim postanu dostupne nove informacije.

Članak 120.

Obveze drugih aktera

1. Veleprodaje i druge osobe ili pravni subjekti koji imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima odobrenima za stavljanje u promet u državi članici na temelju članka 5. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] mogu prijaviti nestašicu određenog lijeka koji se stavlja u promet u dotičnoj državi članici nadležnom tijelu te države članice.
2. Za potrebe članka 118. stavka 1., ako je to relevantno, na zahtjev dotičnog nadležnog tijela kako je definirano u članku 116. stavku 1. subjekti, uključujući druge nositelje odobrenja za stavljanje u promet kako su definirani u članku 116. stavku 1., uvoznike i proizvođače lijekova ili djelatnih tvari i njihove dobavljače, veleprodaje, predstavnička udruženja dionika ili druge osobe ili pravne subjekte koji imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima, pravodobno dostavljaju sve tražene informacije.

Članak 121.

Uloga nadležnog tijela države članice

1. Nadležno tijelo države članice:
 - (a) ocjenjuje osnovanost svakog zahtjeva za povjerljivošću koji nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. dostavi u skladu s člankom 119. stavkom 1. točkom (e) te štiti od neopravdanog otkrivanja informacije koje to nadležno tijelo smatra poslovno povjerljivima;
 - (b) na javno dostupnim internetskim stranicama objavljuje informacije o stvarnim nestašicama lijekova, u slučajevima u kojima je nadležno tijelo procijenilo nestašicu;
 - (c) Agenciji putem jedinstvene kontaktne točke radne skupine iz članka 3. stavka 6. Uredbe (EU) 2022/123 bez nepotrebne odgode prijavljuje sve nestašice lijeka za koje utvrdi da su kritične nestašice u toj državi članici.
2. Nakon prijave iz stavka 1. točke (c), radi olakšavanja praćenja iz članka 118. stavka 1., nadležno tijelo države članice putem radne skupine iz stavka 1. točke (c):
 - (a) Agenciji dostavlja informacije iz članka 122. stavka 1. ili članka 124. stavka 2. točke (a) primjenjujući sredstva, metode i kriterije praćenja i izvješćivanja utvrđene na temelju članka 122. stavka 4. točke (b) do roka koji je odredila Agencija;
 - (b) prema potrebi, Agenciji dostavlja ažuriranja informacija dostavljenih u skladu s točkom (a);
 - (c) dostavlja obrazloženje za nedostavljanje Agenciji bilo kojih informacija iz točke (a);
 - (d) prema potrebi, Agenciji podnosi zahtjev za produljenje roka iz točke (a) koji je odredila Agencija;
 - (e) navodi je li nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. naveo da postoje bilo kakve informacije poslovno povjerljive prirode te dostavlja objašnjenje nositelja odobrenja za stavljanje u

- promet o tome zašto su te informacije poslovno povjerljive prirode, u skladu s člankom 119. stavkom 1. točkom (e);
- (f) obavješćuju Agenciju o svim mjerama koje je ta država članica predvidjela ili poduzela za ublažavanje nestašice na nacionalnoj razini.
3. Ako posjeduje bilo koje druge informacije uz one koje se moraju dostaviti na temelju ovog članka, nadležno tijelo države članice te informacije odmah dostavlja Agenciji putem radne skupine iz stavka 1. točke (c).
4. Nakon uvrštavanja lijeka na popis kritičnih nestašica lijekova iz članka 123. stavka 1. nadležno tijelo države članice putem radne skupine iz stavka 1. točke (c) Agenciji dostavlja sve informacije koje se zahtijevaju na temelju članka 124. stavka 2. točke (a).
5. Nakon preporuka MSSG-a danih u skladu s člankom 123. stavkom 4., nadležno tijelo države članice putem radne skupine iz stavka 1. točke (c):
- (a) obavješćuje Agenciju o svim informacijama koje je primilo od nositelja odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. za dotični lijek ili od drugih aktera na temelju članka 120. stavka 2.;
- (b) poštuje i usklađuje se sa svim mjerama koje je poduzela Komisija na temelju članka 126. stavka 1. točke (a);
- (c) uzima u obzir sve preporuke MSSG-a iz članka 123. stavka 4.;
- (d) obavješćuje Agenciju o svim mjerama koje je ta država članica predvidjela ili poduzela u skladu s točkama (b) i (c) i drugim mjerama koje su poduzete kako bi se ublažila ili uklonila kritična nestašica u državi članici te o rezultatima tih mjera.
6. Države članice od MSSG-a mogu zatražiti da dostavi dodatne preporuke iz članka 123. stavka 4.

Članak 122.

Uloga Agencije u pogledu nestašica

1. Za potrebe članka 118. stavka 1. Agencija putem radne skupine iz članka 121. stavka 1. točke (c) od nadležnog tijela države članice može zatražiti dodatne informacije. Agencija može odrediti rok za dostavu traženih informacija.
2. Na temelju članka 118. stavka 1. Agencija, u suradnji s radnom skupinom iz članka 121. stavka 1. točke (c), identificira lijekove čija se nestašica ne može ukloniti bez koordinacije EU-a.
3. Agencija obavješćuje MSSG o nestašicama lijekova koji su identificirani na temelju stavka 2.
4. Radi ispunjavanja zadaća iz članka 118. stavka 1. i članaka 123. i 124. Agencija, uz savjetovanje s radnom skupinom iz članka 121. stavka 1. točke (c), osigurava sljedeće:
- (a) utvrđuje kriterije za donošenje i revidiranje popisa kritičnih nestašica iz članka 123. stavka 1.;
- (b) navodi sredstva, uključujući Europsku platformu za praćenje nestašica („ESMP”), uspostavljene Uredbom (EU) 2022/123, nakon proširenja područja

- primjene na temelju stavka 6., metode te kriterije praćenja i izvješćivanja predviđene u članku 119. stavku 1. točki (a) i članku 121. stavku 2. točki (a);
- (c) sastavlja smjernice kako bi nositelji odobrenja za stavljanje u promet kako su definirani u članku 116. stavku 1. mogli donijeti procjenu rizika u pogledu učinka suspenzije, prestanka ili povlačenja te plan za ublažavanje nestašica iz članka 118. stavka 2.;
 - (d) navodi metode za davanje preporuka iz članka 123. stavka 4.;
 - (e) objavljuje informacije obuhvaćene točkama od (a) do (d) na posebnoj internetskoj stranici na svojem internetskom portalu iz članka 104.
5. Tijekom trajanja kritične nestašice i sve dok MSSG ne bude smatrao da je nestašica uklonjena, Agencija redovito izvješćuje Komisiju i MSSG o rezultatima praćenja iz članka 124., a posebno o svakom događaju za koji je vjerojatno da će dovesti do događaja velikih razmjera, kako je definiran u članku 2. Uredbe (EU) 2022/123. U slučaju proglašenja izvanrednog stanja u području javnog zdravlja u skladu s Uredbom (EU) 2022/2371 ili proglašenja događaja velikih razmjera u skladu s Uredbom (EU) 2022/123 primjenjuje se ta uredba.
6. Za potrebe provedbe ove Uredbe Agencija proširuje područje primjene ESMP-a. Agencija osigurava, ako je to relevantno, interoperabilnost podataka između ESMP-a, informatičkih sustava država članica i drugih relevantnih informatičkih sustava i baza podataka, bez udvostručivanja izvješćivanja.

Članak 123.

Uloga MSSG-a i popis kritičnih nestašica lijekova

1. Na temelju praćenja iz članka 118. stavka 1. i nakon savjetovanja s Agencijom i radnom skupinom iz članka 121. stavka 1. točke (c), MSSG donosi popis kritičnih nestašica lijekova koji su odobreni za stavljanje u promet u državi članici na temelju članka 5. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] i za koje je potrebno koordinirano djelovanje na razini Unije („popis kritičnih nestašica lijekova”).
2. MSSG revidira status kritičnih nestašica kad god je to potrebno te ažurira popis ako na temelju izvješća u skladu s člankom 122. stavkom 5. smatra da neki lijek treba dodati na popis ili da je kritična nestašica uklonjena.
3. Osim toga, MSSG izmjenjuje svoj poslovník i poslovník radne skupine iz članka 121. stavka 1. točke (c) u skladu s ulogama utvrđenima u ovoj Uredbi.
4. MSSG relevantnim nositeljima odobrenja za stavljanje u promet, državama članicama, Komisiji, predstavnicima zdravstvenih djelatnika ili drugim subjektima može dati preporuke o mjerama za uklanjanje ili ublažavanje kritičnih nestašica, u skladu s metodama iz članka 122. stavka 4. točke (d).

Članak 124.

Upravljanje kritičnim nestašicama

1. Nakon uvrštavanja lijeka na popis kritičnih nestašica na temelju članka 123. stavaka 1. i 2., i na temelju kontinuiranog praćenja koje se provodi u skladu s člankom 118. stavkom 1., Agencija u koordinaciji s nadležnim tijelom države članice kontinuirano prati kritičnu nestašicu tog lijeka.

2. Za potrebe stavka 1., ako joj te informacije nisu već dostupne, Agencija relevantne informacije o tim kritičnim nestašicama može zatražiti od:
 - (a) nadležnog tijela dotične države članice putem radne skupine iz članka 121. stavka 1. točke (c);
 - (b) nositelja odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1.;
 - (c) drugih aktera navedenih u članku 120. stavku (2).Za potrebe ovog stavka, Agencija može odrediti rok za dostavu traženih informacija.
3. Agencija u okviru svojeg internetskog portala iz članka 104. uspostavlja javno dostupnu internetsku stranicu na kojoj se objavljuju informacije o aktualnim kritičnim nestašicama lijekova u slučajevima u kojima je Agencija procijenila nestašicu i izdala preporuke za zdravstvene djelatnike i pacijente. Na toj se internetskoj stranici navode i upućivanja na popise aktualnih nestašica koje su objavila nadležna tijela države članice na temelju članka 121. stavka 1. točke (b).

Članak 125.

Obveze nositelja odobrenja za stavljanje u promet u slučaju kritične nestašice

1. Nakon uvrštavanja lijeka na popis kritičnih nestašica lijekova u skladu s člankom 123. stavcima 1. i 2. ili primitka preporuka dostavljenih u skladu s člankom 123. stavkom 4. nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. podložno tim preporukama:
 - (a) dostavlja sve dodatne informacije koje je zatražila Agencija;
 - (b) Agenciji dostavlja dodatne relevantne informacije;
 - (c) uzima u obzir preporuke iz članka 123. stavka 4.;
 - (d) postupuje u skladu sa svim mjerama koje je poduzela Komisija na temelju članka 126. stavka 1. točke (a) ili mjerama koje je poduzela država članica na temelju članka 121. stavka 5. točke (d);
 - (e) obavješćuje Agenciju o svim mjerama poduzetima na temelju točaka (c) i (d) te joj dostavlja izvješće o rezultatima takvih mjera;
 - (f) obavješćuje Agenciju o datumu završetka kritične nestašice.

Članak 126.

Uloga Komisije

1. Ako to smatra primjerenim i nužnim, Komisija:
 - (a) uzima u obzir preporuke MSSG-a i provodi relevantne mjere;
 - (b) obavješćuje MSSG o mjerama koje je poduzela.
2. Komisija od MSSG-a može zatražiti da dostavi preporuke iz članka 123. stavka 4.

ODJELJAK 2.

SIGURNOST OPSKRBE

Članak 127.

Utvrđivanje kritičnih lijekova i upravljanje kritičnim lijekovima od strane nadležnog tijela države članice

1. Nadležno tijelo države članice utvrđuje kritične lijekove u toj državi članici primjenom metodologije utvrđene u članku 130. stavku 1. točki (a).
2. Nadležno tijelo države članice putem radne skupine iz članka 121. stavka 1. točke (c) Agenciju obavješćuje o kritičnim lijekovima u toj državi članici koji su utvrđeni u skladu sa stavkom 1. te o informacijama primljenima od nositelja odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1.
3. Za potrebe utvrđivanja kritičnih lijekova iz stavka 1., nadležno tijelo države članice od nositelja odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. može zatražiti relevantne informacije, među ostalim i plan za sprečavanje nestašica iz članka 117.
4. Za potrebe utvrđivanja kritičnih lijekova iz stavka 1. nadležno tijelo države članice može zatražiti relevantne informacije od drugih subjekata, među ostalim od drugih nositelja odobrenja za stavljanje u promet, uvoznika i proizvođača lijekova ili djelatnih tvari i njihovih dobavljača, veleprodaja, predstavničkih udruženja dionika ili drugih osoba ili pravnih subjekata koji imaju odobrenje ili su ovlašteni za opskrbu javnosti lijekovima.
5. Nadležno tijelo države članice ocjenjuje osnovanost svakog zahtjeva za povjerljivošću koji je uputio nositelj odobrenja za stavljanje u promet na temelju članka 128. stavka 1. točke (e) i sve poslovno povjerljive informacije štiti od neopravdanog otkrivanja.
6. Za potrebe donošenja Unijina popisa kritičnih lijekova na temelju članka 131. svaka država članica putem nadležnog tijela dotične države članice:
 - (a) Agenciji dostavlja informacije iz članka 130. stavka 2. točke (a) primjenjujući sredstva, metode i kriterije praćenja i izvješćivanja utvrđene na temelju članka 130. stavka 1. točke (c) do roka koji je odredila Agencija;
 - (b) Agenciji dostavlja sve relevantne informacije, uključujući informacije o mjerama koje je država članica poduzela za jačanje opskrbe tim lijekom;
 - (c) Agenciji prema potrebi dostavlja ažuriranja informacija dostavljenih u skladu s točkama (a) i (b);
 - (d) dostavlja obrazloženje za nedostavljanje zahtijevanih informacija;
 - (e) navodi postoje li poslovno povjerljive informacije koje je kao takve prijavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet na temelju članka 128. stavka 1. točke (e) i dostavlja objašnjenje nositelja odobrenja za stavljanje u promet o tome zašto su te informacije poslovno povjerljive prirode.

Nadležno tijelo države članice prema potrebi može zatražiti produljenje roka koji je odredila Agencija za ispunjavanje zahtjeva u pogledu informacija u skladu s prvim podstavkom točkom (a).

7. Nakon uvrštavanja lijeka na Unijin popis kritičnih lijekova u skladu s člankom 131. ili primitka preporuka dostavljenih u skladu s člankom 132. stavkom 1. države članice:
- (a) dostavljaju sve dodatne informacije koje je zatražila Agencija;
 - (b) Agenciji dostavljaju dodatne relevantne informacije;
 - (c) poštuju i usklađuju se sa svim mjerama koje je poduzela Komisija na temelju članka 134. stavka 1. točke (a);
 - (d) uzimaju u obzir preporuke MSSG-a iz članka 132. stavka 1.;
 - (e) obavješćuju Agenciju o svim mjerama koje je ta država članica predvidjela ili poduzela u skladu s točkama (c) i (d) te o rezultatima tih mjera.
8. Države članice koje u pogledu stavka 7. točaka (c) i (d) poduzmu alternativne mjere Agenciji pravodobno priopćuju razloge za to.

Članak 128.

Obveze nositelja odobrenja za stavljanje u promet u pogledu kritičnih lijekova

1. Za potrebe članka 127. stavaka 1. i 3. i članka 131. stavka 1. nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1.:
- (a) informacije koje se zahtijevaju u skladu s člankom 127. stavkom 3., člankom 130. stavkom 2. točkom (b) i člankom 130. stavkom 4. točkom (b) bez nepotrebne odgode dostavlja dotičnom nadležnom tijelu kako je definirano u članku 116. stavku 1. primjenjujući sredstva, metode i kriterije praćenja i izvješćivanja utvrđene na temelju članka 130. stavka 1. točke (c) do roka koji je odredilo to dotično nadležno tijelo;
 - (b) prema potrebi, dostavlja ažuriranja informacija dostavljenih u skladu s točkom (a);
 - (c) dostavlja obrazloženje za nedostavljanje zahtijevanih informacija;
 - (d) prema potrebi, dotičnom nadležnom tijelu kako je definirano u članku 116. stavku 1. podnosi zahtjev za produljenje roka koji je to nadležno tijelo odredilo u skladu s točkom (a); i
 - (e) navodi sadržavaju li informacije dostavljene u skladu s točkom (a) bilo kakve poslovno povjerljive informacije, označava relevantne dijelove tih informacija koji su poslovno povjerljive prirode i objašnjava zašto se te informacije smatraju poslovno povjerljivima.
2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. odgovoran je za pružanje točnih, neobmanjujućih i potpunih informacija koje je zatražilo dotično nadležno tijelo kako je definirano u članku 116. stavku 1. te je obvezan surađivati i na vlastitu inicijativu tom nadležnom tijelu bez nepotrebne odgode otkriti sve relevantne informacije i ažurirati informacije čim te informacije postanu dostupne.

Članak 129.

Obveze drugih aktera

Za potrebe članka 127 stavka 4., članka 130. stavka 2. točke (c) i članka 130. stavka 4. točke (c), ako je to relevantno, na zahtjev dotičnog nadležnog tijela kako je definirano u članku 116. stavku 1. subjekti, uključujući druge nositelje odobrenja za stavljanje u promet kako su definirani u članku 116. stavku 1., uvoznike i proizvođače lijekova ili djelatnih tvari i njihove dobavljače, veleprodaje, predstavnička udruženja dionika ili druge osobe ili pravne subjekte koji imaju odobrenje ili su ovlašteni za opskrbu javnosti lijekovima, pravodobno dostavljaju sve tražene informacije.

Članak 130.

Uloga Agencije

1. Agencija u suradnji s radnom skupinom iz članka 121. stavka 1. točke (c) osigurava sljedeće:

- (a) razvija zajedničku metodologiju za utvrđivanje kritičnih lijekova, uključujući procjenu slabosti u pogledu lanca opskrbe tim lijekovima, prema potrebi uz savjetovanje s relevantnim dionicima;
- (b) navodi postupke i kriterije za utvrđivanje i revidiranje Unijina popisa kritičnih lijekova iz članka 131.;
- (c) utvrđuje sredstva, metode i kriterije praćenja i izvješćivanja predviđene člankom 127. stavkom 6. točkom (a) i člankom 128. stavkom 1. točkom (a);
- (d) utvrđuje metode za dostavu i preispitivanje preporuka MSSG-a iz članka 132. stavaka 1. i 3.

Agencija informacije iz točaka (b), (c) i (d) objavljuje na za to predviđenoj internetskoj stranici na svojem internetskom portalu.

2. Nakon primitka obavijesti i informacija od država članica i nositelja odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 127. stavcima 2. i 6. i člankom 128. stavkom 1. Agencija može zatražiti relevantne informacije od:

- (a) nadležnog tijela dotične države članice;
- (b) nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka, među ostalim plan za sprečavanje nestašica iz članka 117.;
- (c) drugih subjekata, među ostalim od drugih nositelja odobrenja za stavljanje u promet, uvoznika i proizvođača lijekova ili djelatnih tvari i njihovih dobavljača, veleprodaja, predstavničkih udruženja dionika ili drugih osoba ili pravnih subjekata koji imaju odobrenje ili su ovlašteni za opskrbu javnosti lijekovima.

Uz savjetovanje s radnom skupinom iz članka 121. stavka 1. točke (c) Agencija o informacijama iz članka 127. stavaka 2. i 6. i članka 128. stavka 1. izvješćuje MSSG.

3. Za potrebe članka 127. stavka 6. točke (e) i članka 128. stavka 1. točke (e), Agencija ocjenjuje osnovanost svakog zahtjeva za povjerljivošću i štiti poslovno povjerljive informacije od neopravdanog otkrivanja.

4. Nakon donošenja Unijina popisa kritičnih lijekova u skladu s člankom 131. Agencija može zatražiti dodatne informacije od:

- (a) nadležnog tijela dotične države članice;

- (b) nositelja odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1.;
 - (c) drugih subjekata, među ostalim od drugih nositelja odobrenja za stavljanje u promet, uvoznika i proizvođača lijekova ili djelatnih tvari i njihovih dobavljača, veleprodaja, predstavničkih udruženja dionika ili drugih osoba ili pravnih subjekata koji imaju odobrenje ili su ovlašteni za opskrbu javnosti lijekovima.
5. Nakon donošenja Unijina popisa kritičnih lijekova u skladu s člankom 131. Agencija obavještuje MSSG o svim relevantnim informacijama koje je primila od nositelja odobrenja za stavljanje u promet na temelju članka 133. te od nadležnog tijela države članice u skladu s člankom 127. stavcima 7. i 8.
6. Agencija preko internetskog portala iz članka 104. objavljuje preporuke MSSG-a iz članka 132. stavka 1.

Članak 131.

Unijin popis kritičnih lijekova

1. Nakon izvješćivanja iz članka 130. stavka 2. drugog podstavka i članka 130. stavka 5. MSSG se savjetuje s radnom skupinom iz članka 121. stavka 1. točke (c). Na temelju tog savjetovanja MSSG predlaže Unijin popis kritičnih lijekova odobrenih za stavljanje u promet u državi članici na temelju članka 5. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] za koji je nužno poduzeti koordinirano djelovanje na razini Unije („Unijin popis kritičnih lijekova”).
2. MSSG Komisiji prema potrebi može predložiti ažuriranja Unijina popisa kritičnih lijekova.
3. Uzimajući u obzir prijedlog MSSG-a, Komisija donosi i ažurira Unijin popis kritičnih lijekova putem provedbenog akta te o donošenju i ažuriranju popisa obavještuje Agenciju i MSSG. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2.
4. Nakon donošenja Unijina popisa kritičnih lijekova u skladu sa stavkom 3. Agencija odmah objavljuje taj popis i sva ažuriranja tog popisa na svojem internetskom portalu iz članka 104.

Članak 132.

Uloga MSSG-a

1. Nakon donošenja Unijina popisa kritičnih lijekova na temelju članka 131. stavka 3., MSSG, uz savjetovanje s Agencijom i radnom skupinom iz članka 121. stavka 1. točke (c), može u skladu s metodama iz članka 130. stavka 1. točke (d) donijeti preporuke o prikladnim mjerama sigurnosti opskrbe za nositelje odobrenja za stavljanje u promet kako su definirani u članku 116. stavku 1., države članice, Komisiju i druge subjekte. Takve mjere mogu uključivati preporuke o diversifikaciji dobavljača i upravljanju zalihama.
2. MSSG izmjenjuje svoj poslovnik i poslovnik radne skupine iz članka 121. stavka 1. točke (c) u skladu sa zadaćama utvrđenima u ovom odjeljku.
3. Nakon obavijesti na temelju članka 130. stavka 5. MSSG preispituje svoje preporuke u skladu s metodama iz članka 130. stavka 1. točke (d).

4. MSSG Agenciji može uputiti zahtjev da zatraži dodatne informacije od država članica ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet kako je definiran u članku 116. stavku 1. za lijek koji je uvršten na Unijin popis kritičnih lijekova, ili od drugih relevantnih subjekata iz članka 129.

Članak 133.

Obveze nositelja odobrenja za stavljanje u promet nakon preporuka MSSG-a

Nakon uvrštavanja lijeka na Unijin popis kritičnih lijekova u skladu s člankom 131. stavkom 3. ili primitka preporuka dostavljenih u skladu s člankom 132. stavkom 1. nositelj odobrenja za stavljanje u promet, kako je definiran u članku 116. stavku 1., za lijek koji je uvršten na taj popis ili na koji se primjenjuju te preporuke:

- (a) dostavlja sve dodatne informacije koje je zatražila Agencija;
- (b) Agenciji dostavlja dodatne relevantne informacije;
- (c) uzima u obzir preporuke iz članka 132. stavka 1.;
- (d) postupa u skladu sa svim mjerama koje je poduzela Komisija u skladu s člankom 134. stavkom 1. točkom (a) ili država članica na temelju članka 127. stavka 7. točke (e);
- (e) obavješćuje Agenciju o svim poduzetim mjerama i izvješćuje je o rezultatima tih mjera.

Članak 134.

Uloga Komisije

1. Ako to smatra primjerenim i nužnim, Komisija može:
 - (a) uzeti u obzir preporuke MSSG-a i provesti relevantne mjere;
 - (b) obavijestiti MSSG o mjerama koje je poduzela;
 - (c) zatražiti od MSSG-a da dostavi informacije ili mišljenje ili dodatne preporuke iz članka 132. stavka 1.
2. Uzimajući u obzir informacije ili mišljenje iz stavka 1. ili preporuke MSSG-a, Komisija može odlučiti donijeti provedbeni akt radi poboljšanja sigurnosti opskrbe. Tim se provedbenim aktom nositeljima odobrenja za stavljanje u promet, veleprodajama ili drugim relevantnim subjektima mogu odrediti obveze u pogledu zaliha djelatnih farmaceutskih sastojaka za nepredviđene situacije ili u pogledu konačnog oblika doze ili druge relevantne mjere koje su potrebne za poboljšanje sigurnosti opskrbe.
3. Provedbeni akt iz stavka 2. donosi se u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2.

POGLAVLJE XI. EUROPSKA AGENCIJA ZA LIJEKOVE

ODJELJAK 1.

ZADAĆE AGENCIJE

Članak 135.

Osnivanje

Europska agencija za lijekove, osnovana Uredbom (EZ) br. 726/2004 („Agencija”), nastavlja djelovati u skladu s ovom Uredbom.

Agencija je nadležna za koordinaciju postojećih znanstvenih resursa koje su joj države članice stavile na raspolaganje radi ocjenjivanja, nadzora i farmakovigilancije lijekova za humanu primjenu i veterinarskih lijekova.

Članak 136.

Pravni status

1. Agencija ima pravnu osobnost.
2. Agencija u svakoj državi članici uživa najširu pravnu sposobnost koja se priznaje pravnim osobama na temelju prava države članice. Agencija osobito može stjecati pokretnine i nekretnine ili njima raspolagati te biti stranka u sudskom postupku.
3. Agenciju zastupa izvršni direktor.

Članak 137.

Sjedište

Sjedište Agencije nalazi se u Amsterdamu, u Nizozemskoj.

Članak 138.

Ciljevi i zadaće Agencije

1. Agencija državama članicama i institucijama Unije pruža najbolje moguće znanstveno mišljenje o svim pitanjima u vezi s ocjenjivanjem kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova za humanu primjenu ili veterinarskih lijekova koja su joj upućena u skladu s pravnim aktima Unije o lijekovima za humanu primjenu ili veterinarskim lijekovima.

Agencija, posebno djelujući putem svojih odbora, obavlja sljedeće zadaće:

- (a) koordiniranje znanstvenog ocjenjivanja kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova za humanu primjenu, koji podliježu postupcima Unije za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet;
- (b) koordiniranje znanstvenog ocjenjivanja kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti veterinarskih lijekova, koji podliježu postupcima Unije za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s Uredbom (EU) 2019/6 i obavljanje drugih zadaća utvrđenih u Uredbi (EU) 2019/6 i Uredbi (EZ) 470/2009;

- (c) dostavljanje na zahtjev i stavljanje na raspolaganje javnosti izvješća o ocjeni, sažetaka opisa svojstava lijeka, oznaka i uputa o lijeku za lijekove za humanu primjenu;
- (d) koordiniranje praćenja lijekova za humanu primjenu koji su odobreni u Uniji te pružanje savjeta o mjerama potrebnima za osiguravanje sigurne i učinkovite uporabe tih lijekova, posebno koordiniranjem ocjenjivanja i provedbe obveza i sustava farmakovigilancije te praćenja te provedbe;
- (e) osiguravanje objedinjavanja i širenja informacija o sumnjama na nuspojave lijekova za humanu primjenu koji su odobreni u Uniji, putem baza podataka koje su stalno dostupne svim državama članicama;
- (f) pomoć državama članicama u brzom prosljeđivanju informacija zdravstvenim djelatnicima o pitanjima farmakovigilancije u vezi s lijekovima za humanu primjenu i koordiniranje obavijesti nadležnih tijela država članica o sigurnosti;
- (g) priopćavanje odgovarajućih informacija široj javnosti o pitanjima farmakovigilancije u vezi s lijekovima za humanu primjenu, posebno uspostavom i održavanjem europskog internetskog portala za lijekove;
- (h) koordiniranje, u pogledu lijekova za humanu primjenu i veterinarskih lijekova, provjere poštovanja načela dobre proizvođačke prakse, dobre laboratorijske prakse, dobre kliničke prakse, dobre farmakovigilancijske prakse i, u pogledu lijekova za humanu primjenu, provjere poštovanja obveza farmakovigilancije;
- (i) osiguravanje usluga tajništva za zajednički program revizije iz članka 54.;
- (j) na zahtjev, pružanje tehničke i znanstvene potpore radi poboljšanja suradnje između Unije, njezinih država članica, međunarodnih organizacija i trećih zemalja u pogledu znanstvenih i tehničkih pitanja koja se odnose na ocjenu i praćenje lijekova za humanu primjenu i veterinarskih lijekova, posebno u okviru Međunarodne konferencije o harmonizaciji tehničkih zahtjeva za registraciju lijekova za humanu primjenu i Međunarodne suradnje o usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarskih lijekova.
- (k) koordiniranje, kako je navedeno u članku 53., strukturirane suradnje u vezi s inspekcijama u trećim zemljama između država članica i Europske uprave za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe, Svjetske zdravstvene organizacije ili pouzdanih međunarodnih tijela, putem međunarodnih programa inspekcija;
- (l) obavljanje inspekcija s državama članicama radi provjere usklađenosti s načelima dobre proizvođačke prakse, uključujući izdavanje potvrda o dobroj proizvođačkoj praksi, i dobre kliničke prakse na zahtjev nadzornog tijela iz članka 50. stavka 2. kad god su potrebni dodatni kapaciteti za obavljanje inspekcije od interesa Unije, uključujući kao odgovor na izvanredna stanja u području javnog zdravlja;
- (m) vođenje evidencije o statusu odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu koja su izdana u skladu s postupcima Unije za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet;
- (n) uspostavljanje baze podataka o lijekovima za humanu primjenu, koja će biti javno dostupna, i osiguravanje njezina ažuriranja i vođenja neovisno o farmaceutskim poduzećima; baza podataka treba olakšati pretraživanje informacija koje su već odobrene za upute o lijeku; mora sadržavati dio o

lijekovima za humanu primjenu koji su odobreni za liječenje djece; informacije dostupne široj javnosti moraju biti sročene na prikladan i razumljivi način;

- (o) pružanje pomoći Uniji i njezinim državama članicama u pružanju informacija zdravstvenim djelatnicima i široj javnosti o lijekovima za humanu primjenu i veterinarskim lijekovima koje je ocijenila Agencija;
- (p) pružanje znanstvenog savjeta poduzećima ili, ovisno o slučaju, neprofitnim subjektima o provođenju raznih ispitivanja potrebnih za dokazivanje kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova za humanu primjenu;
- (q) podupiranje, putem pojačanog znanstvenog i regulatornog savjetovanja, razvoja lijekova koji su od velikog interesa sa stajališta javnog zdravlja, uključujući antimikrobnu rezistenciju, a posebno sa stajališta terapijske inovacije (prioritetni lijekovi);
- (r) provjeravanje da se poštuju uvjeti utvrđeni u pravnim aktima Unije o lijekovima za humanu primjenu i veterinarskim lijekovima te u odobrenjima za stavljanje u promet u slučaju paralelne distribucije lijekova za humanu primjenu i veterinarskih lijekova odobrenih u skladu s ovom Uredbom ili, ovisno o slučaju, Uredbom (EU) 2019/6;
- (s) izrada, na zahtjev Komisije, svih drugih znanstvenih mišljenja u pogledu ocjenjivanja lijekova za humanu primjenu i veterinarskih lijekova ili polaznih materijala korištenih u proizvodnji lijekova za humanu primjenu;
- (t) s ciljem zaštite javnog zdravlja, prikupljanje znanstvenih informacija o patogenim uzročnicima koji bi se mogli koristiti u biološkom ratu, uključujući postojanje cjepiva i drugih lijekova za humanu primjenu te drugih veterinarskih lijekova koji su na raspolaganju za sprečavanje ili liječenje posljedica tih uzročnika;
- (u) koordiniranje nadzora kakvoće lijekova za humanu primjenu i veterinarskih lijekova stavljenih u promet zahtijevanjem od Europske uprave za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb da provjeri usklađenosti s odobrenim specifikacijama u koordinaciji sa službenim laboratorijem za kontrolu lijekova ili laboratorijem koji je u tu svrhu odredila država članica. Agencija s Europskom upravom za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb sklapa pisani ugovor o pružanju usluga Agenciji na temelju ovog podstavka;
- (v) prosljeđivanje proračunskom tijelu jednom godišnje zbirnih informacija o postupcima za lijekove za humanu primjenu i veterinarske lijekove;
- (w) donošenje odluka iz članka 6. stavka 5. [revidirane Direktive 2001/83/EZ];
- (x) doprinošenje zajedničkom izvješćivanju s Europskom agencijom za sigurnost hrane i Europskim centrom za sprečavanje i kontrolu bolesti o prodaji i primjeni antimikrobika u humanoj i veterinarskoj medicini te o stanju u pogledu antimikrobne rezistencije u Uniji na temelju doprinosa država članica, uzimajući u obzir zahtjeve za izvješćivanje i učestalost izvješćivanja iz članka 57. Uredbe (EU) 2019/6. Takvo zajedničko izvješćivanje provodi se najmanje svake tri godine;
- (y) donošenje odluka o odobravanju, odbijanju ili prijenosu statusa lijeka za rijetke bolesti;

- (z) donošenja odluka o planovima pedijatrijskog istraživanja, izuzećima i odgodama u pogledu lijekova;
- (za) pružanje regulatorne potpore i znanstvenih savjeta za razvoj lijekova za rijetke bolesti i lijekova za pedijatrijsku primjenu;
- (zb) koordiniranje ocjene i izdavanja potvrda o glavnoj dokumentaciji o kakvoći za lijekove za humanu primjenu te, prema potrebi, koordiniranje inspekcija proizvođača koji podnose zahtjev za izdavanje ili im je izdana potvrda o glavnoj dokumentaciji o kakvoći;
- (zc) uspostavljanje mehanizma savjetovanja s nadležnim ili drugim tijelima tijekom životnog ciklusa lijekova za humanu primjenu radi razmjene informacija i objedinjavanja znanja o općim pitanjima znanstvene i tehničke prirode koja se odnose na zadaće Agencije;
- (zd) razvoj usklađenih metodologija znanstvene ocjene u područjima obuhvaćenima njezinim zadaćama;
- (ze) suradnja s decentraliziranim agencijama EU-a i drugim znanstvenim nadležnim i drugim tijelima osnovanima na temelju prava Unije, posebno s Europskom agencijom za kemikalije, Europskom agencijom za sigurnost hrane, Europskim centrom za sprečavanje i kontrolu bolesti i Europskom agencijom za okoliš, u pogledu znanstvene ocjene relevantnih tvari, razmjene podataka i informacija i izrade usklađenih znanstvenih metodologija, uključujući zamjenu, smanjenja i poboljšanja ispitivanja na životinjama, uzimajući u obzir specifičnosti ocjene lijekova;
- (zf) koordiniranje praćenja i upravljanja kritičnim nestašicama lijekova koji su uvršteni na popis iz članka 123. stavka 1.;
- (zg) koordiniranje utvrđivanja Unijina popisa kritičnih lijekova iz članka 131. i upravljanja tim popisom;
- (zh) podupiranje radne skupine iz članka 121. stavka 1. točke (c) i MSSG-a u njihovima zadaćama u vezi s kritičnim nestašicama i kritičnim lijekovima;
- (zi) pružanje regulatorne potpore i znanstvenih savjeta za razvoj, validaciju i regulatorno prihvaćanje metodologija novog pristupa kojima se zamjenjuje korištenje životinja u ispitivanjima te olakšavanje razvoja, validacije i regulatornog prihvaćanja tih metodologija;
- (zj) olakšavanje zajedničkih nekliničkih studija podnositelja zahtjeva i nositelja odobrenja kako bi se spriječilo nepotrebno udvostručivanje ispitivanja na živim životinjama;
- (zk) olakšavanje razmjene podataka iz rezultata nekliničkih studija na živim životinjama;
- (zl) izrada znanstvenih smjernica radi olakšavanja provedbe definicija utvrđenih u ovoj Uredbi i [revidiranoj direktivi 2001/83] te za procjenu rizika za okoliš lijekova za humanu primjenu, uz savjetovanje s Komisijom i državama članicama.

2. Baza podataka predviđena u stavku 1. točki (n) sadržava sve lijekove za humanu primjenu odobrene u Uniji te sažetak opisa svojstava lijeka, uputu o lijeku i informacije navedene na oznaci. Ako je to relevantno, sadržava elektroničke poveznice na posebne internetske stranice putem kojih su nositelji odobrenja za

stavljanje u promet dostavili informacije na temelju članka 40. stavka 4. točke (b) i članka 57. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

Za potrebe baze podataka Agencija uspostavlja i održava popis svih lijekova za humanu primjenu koji su odobreni u Uniji. U tu svrhu:

- (a) Agencija objavljuje format za elektroničko dostavljanje informacija o lijekovima za humanu primjenu;
- (b) nositelji odobrenja za stavljanje u promet Agenciji elektronički dostavljaju informacije o svim lijekovima za humanu primjenu koji su odobreni u Uniji te je obavješćuju o svim novim i izmijenjenim odobrenjima za stavljanje u promet koja su izdana u Uniji, koristeći format iz točke (a).

Prema potrebi, baza podataka sadržava i upućivanja na klinička ispitivanja koja se trenutačno provode ili su provedena, a koja su sadržana u bazi podataka o kliničkim ispitivanjima predviđenoj u članku 81. Uredbe (EU) br. 536/2014.

Članak 139.

Usklađenost znanstvenih mišljenja sa znanstvenim mišljenjima drugih tijela Unije

1. Agencija poduzima nužne i prikladne mjere za praćenje i rano otkrivanje svih mogućih izvora neslaganja njezinih znanstvenih mišljenja sa znanstvenim mišljenjima koja su izdala druga tijela i agencije Unije koji obavljaju slične zadaće u odnosu na pitanja od zajedničkog interesa.
2. Ako utvrdi mogući izvor neslaganja, Agencija stupa u kontakt s dotičnim tijelom ili agencijom kako bi osigurala razmjenu svih relevantnih znanstvenih ili tehničkih informacija te kako bi utvrdila znanstvena i tehnička pitanja koja bi mogla biti sporna.
3. Ako se utvrdi bitno neslaganje oko znanstvenih ili tehničkih pitanja i dotično tijelo je agencija Unije ili znanstveni odbor, Agencija i dotično tijelo surađuju kako bi riješili neslaganje i o tome bez nepotrebne odgode obavješćuju Komisiju.
4. Komisija od Agencije može zatražiti da provede ocjenu posebno u pogledu uporabe dotične tvari u lijekovima. Agencija svoju ocjenu objavljuje te u njoj jasno navodi obrazloženje svojih konkretnih znanstvenih zaključaka.
5. Kako bi se omogućila usklađenost znanstvenih mišljenja i izbjeglo udvostručivanje ispitivanja, Agencija se dogovara s drugim tijelima ili agencijama osnovanima na temelju prava Unije radi suradnje u pogledu znanstvenih ocjena i metodologija. Agencija se također dogovara s Komisijom, tijelima država članica i drugim agencijama Unije u vezi s razmjenom podataka i informacija o relevantnim tvarima, posebno u vezi s procjenama rizika za okoliš, nekliničkim studijama i najvišim dopuštenim količinama rezidua.

U tim se dogovorima nastoji osigurati da podaci i informacije koji se razmjenjuju budu dostupni u elektroničkom obliku te se štiti poslovno povjerljiva priroda razmijenjenih informacija i ne dovode se u pitanje odredbe o regulatornoj zaštiti.

Članak 140.

Znanstvena mišljenja u okviru međunarodne suradnje

1. Agencija može dati znanstveno mišljenje, posebno u kontekstu suradnje sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom, za potrebe ocjenjivanja određenih lijekova za humanu primjenu koji su namijenjeni tržištima izvan Unije. U tu se svrhu Agenciji podnosi zahtjev u skladu s odredbama članka 6. Taj se zahtjev može podnijeti i ocijeniti zajedno sa zahtjevom za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili naknadnim izmjenama za EU. Agencija nakon savjetovanja sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom i prema potrebi s drugim relevantnim organizacijama može sastaviti znanstveno mišljenje u skladu s člancima 6., 10. i 12. Odredbe članka 13. ne primjenjuju se.
2. Agencija utvrđuje posebna postupovna pravila za provedbu stavka 1. i pružanje znanstvenih savjeta.

Članak 141.

Međunarodna regulatorna suradnja

1. U mjeri u kojoj je to potrebno za ostvarivanje ciljeva utvrđenih ovom Uredbom te ne dovodeći u pitanje odgovarajuće nadležnosti država članica i institucija Unije, Agencija može surađivati s nadležnim tijelima trećih zemalja i/ili s međunarodnim organizacijama.

U tu svrhu Agencija može, uz prethodno odobrenje Komisije, utvrditi radne dogovore s tijelima trećih zemalja i međunarodnim organizacijama, u pogledu:

- (a) razmjene informacija, uključujući razmjenu informacija koje nisu javne, ako je to relevantno zajedno s Komisijom;
- (b) dijeljenja znanstvenih resursa i stručnog znanja radi olakšavanja suradnje, uz zadržavanje neovisne ocjene uz potpuno poštovanje odredbi ove Uredbe i [revidirane Direktive 2001/83/EZ] te u skladu s uvjetima koje unaprijed utvrdi Upravni odbor u dogovoru s Komisijom;
- (c) sudjelovanja u određenim aspektima rada Agencije, u skladu s uvjetima koje unaprijed utvrdi Upravni odbor u dogovoru s Komisijom.

Tim se dogovorima ne stvaraju pravne obveze za Uniju i njezine države članice.

2. Agencija osigurava da se ne smatra da zastupa stajalište Unije pred javnosti niti da obvezuje Uniju na međunarodnu suradnju.
3. Komisija može, u dogovoru s Upravnim odborom i relevantnim odborom, pozvati predstavnike međunarodnih organizacija zainteresiranih za usklađivanje tehničkih zahtjeva koji se primjenjuju na lijekove za humanu primjenu i veterinarske lijekove da sudjeluju u radu Agencije kao promatrači. Komisija unaprijed određuje uvjete tog sudjelovanja.

ODJELJAK 2.

STRUKTURA I NAČIN DJELOVANJA

Članak 142.

Administrativna i upravljačka struktura

Agenciju čine:

- (a) Upravni odbor, koji obavlja funkcije utvrđene u člancima 143., 144. i 154.;
- (b) izvršni direktor, koji obavlja dužnosti utvrđene u članku 145.;
- (c) zamjenik izvršnog direktora, koji obavlja dužnosti utvrđene u članku 145. stavku 7.;
- (d) Odbor za lijekove za humanu primjenu;
- (e) Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije;
- (f) Odbor za veterinarske lijekove osnovan na temelju članka 139. stavka 1. Uredbe (EU) 2019/6;
- (g) radna skupina za biljne lijekove osnovana na temelju članka 141. [revidirane Direktive 2001/83/EZ];
- (h) radna skupina za izvanredna stanja osnovana na temelju članka 15. Uredbe (EU) 2022/123;
- (i) MSSG osnovan na temelju članka 3. Uredbe (EU) 2022/123;
- (j) upravljačka skupina za nestašice medicinskih proizvoda osnovana na temelju članka 21. Uredbe (EU) 2022/123;
- (k) radna skupina za inspekcije;
- (l) tajništvo, koje pruža tehničku, znanstvenu i administrativnu podršku svim tijelima Agencije i osigurava odgovarajuću koordinaciju među njima te koje pruža tehničku i administrativnu podršku koordinacijskoj skupini iz članka 37. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] te osigurava odgovarajuću koordinaciju između te skupine i odbora. Tajništvo obavlja i poslove koje je Agencija dužna obavljati u okviru postupaka za ocjenu i pripremu odluka za planove pedijatrijskog istraživanja, izuzeća, odgode ili dodjeljivanje statusa lijeka za rijetke bolesti.

Članak 143.

Upravni odbor

1. Upravni odbor čini jedan predstavnik svake države članice, dva predstavnika Komisije i dva predstavnika Europskog parlamenta, od kojih svi imaju pravo glasa.
Osim toga, Vijeće na temelju popisa koji sastavlja Komisija, a koji sadržava znatno više imena od broja slobodnih mjesta, uz savjetovanje s Europskim parlamentom imenuje dva predstavnika organizacija pacijenata, jednog predstavnika organizacija liječnika i jednog predstavnika veterinarskih organizacija, od kojih svi imaju pravo glasa. Popis koji sastavlja Komisija dostavlja se Europskom parlamentu, zajedno s relevantnim popratnim dokumentima. Europski parlament što prije, a najkasnije u roku od tri mjeseca od primitka popisa, može dostaviti svoja stajališta na razmatranje Vijeću, koje nakon toga imenuje te zastupnike u Upravni odbor.
Članovi Upravnog odbora imenuju se tako da se jamči najveća razina stručnih kvalifikacija, širok spektar relevantnog stručnog znanja i najveća moguća geografska raširenost unutar Europske unije.
2. Članovi Upravnog odbora i njihovi zamjenici imenuju se na temelju njihova znanja, priznatog iskustva i angažiranosti u području lijekova za humanu primjenu ili veterinarskih lijekova, uzimajući u obzir odgovarajuća upravljačka i administrativna stručna znanja i stručno znanje u vezi s proračunom [koja se trebaju primjenjivati za unapređivanje ciljeva ove Uredbe].

Sve strane zastupljene u Upravnom odboru nastoje ograničiti fluktuaciju svojih predstavnika radi kontinuiteta rada Upravnog odbora. Sve strane nastoje postići uravnoteženu zastupljenost muškaraca i žena u Upravnom odboru.

3. Svaka država članica i Komisija imenuju svoje članove Upravnog odbora i njihove zamjenike koji zamjenjuju članove u njihovoj odsutnosti i koji glasuju u njihovo ime.
4. Mandat članova i njihovih zamjenika traje četiri godine. Taj se mandat može produljiti.
5. Upravni odbor bira predsjednika i zamjenika predsjednika među svojim članovima.
Predsjednik i zamjenik predsjednika biraju se dvotrećinskom većinom glasova članova Upravnog odbora s pravom glasa.
Zamjenik predsjednika automatski mijenja predsjednika ako je on spriječen izvršavati svoje dužnosti.
Mandat predsjednika i zamjenika predsjednika traje četiri godine. Taj se mandat može jedanput produljiti. Međutim, ako njihovo članstvo u Upravnom odboru prestane u bilo kojem trenutku trajanja njihova mandata, tog datuma automatski prestaje i njihov mandat.
6. Ne dovodeći u pitanje stavak 5. i članak 144. točke (e) i (g), Upravni odbor odluke donosi apsolutnom većinom glasova svojih članova s pravom glasa.
7. Upravni odbor donosi svoj poslovnik.
8. Upravni odbor može pozvati predsjednike znanstvenih odbora da prisustvuju njegovim sastancima, ali oni nemaju pravo glasa.
9. Upravni odbor na sastanke kao promatrača može pozvati svaku osobu čije bi mišljenje moglo biti korisno.
10. Upravni odbor odobrava godišnji program rada Agencije i dostavlja ga Europskom parlamentu, Vijeću, Komisiji i državama članicama.
11. Upravni odbor donosi godišnje izvješće o aktivnostima Agencije i dostavlja ga najkasnije do 15. lipnja Europskom parlamentu, Vijeću, Komisiji, Europskom gospodarskom i socijalnom odboru, Revizorskom sudu i državama članicama.

Članak 144.

Zadaće Upravnog odbora

Upravni odbor:

- (a) daje opće smjernice za aktivnosti Agencije;
- (b) donosi mišljenje o poslovniku Odbora za lijekove za humanu primjenu (članak 148.) i Odbora za veterinarske lijekove (članak 139. Uredbe (EU) 2019/6);
- (c) donosi postupke za pružanje znanstvenih usluga u vezi s lijekovima za humanu primjenu (članak 152.);
- (d) imenuje izvršnog direktora i, ako je to relevantno, produljuje njegov mandat ili ga razrješava dužnosti u skladu s člankom 145.;
- (e) svake godine donosi nacrt jedinstvenog programskog dokumenta Agencije prije nego što ga podnese Komisiji na mišljenje te donosi jedinstveni programski dokument

Agencije dvotrećinskom većinom glasova članova s pravom glasa te u skladu s člankom 154.;

- (f) ocjenjuje i donosi konsolidirano godišnje izvješće o aktivnostima Agencije i šalje ga do 1. srpnja svake godine Europskom parlamentu, Vijeću, Komisiji i Revizorskom sudu. Konsolidirano godišnje izvješće o aktivnostima stavlja se na raspolaganje javnosti;
- (g) donosi godišnji proračun Agencije dvotrećinskom većinom glasova članova s pravom glasa i u skladu s člankom 154.;
- (h) donosi financijska pravila koja se primjenjuju na Agenciju u skladu s člankom 155.;
- (i) izvršava, u odnosu na osoblje Agencije, ovlasti koje su Uredbom br. 31 Vijeća Europske ekonomske zajednice, 11 Vijeća Europske zajednice za atomsku energiju („Pravilnik o osoblju” i „Uvjeti zaposlenja ostalih službenika”)³⁹ dodijeljene tijelu za imenovanje i tijelu ovlaštenom za sklapanje ugovorâ o radu („ovlasti tijela za imenovanje”);
- (j) donosi provedbena pravila za primjenu Pravilnika o osoblju i Uvjeta zaposlenja ostalih službenika u skladu s člankom 110. Pravilnika o osoblju;
- (k) uspostavlja kontakte s dionicima i utvrđuje uvjete koji se primjenjuju kako je navedeno u članku 163.;
- (l) donosi strategiju za suzbijanje prijevара razmjerno rizicima od prijevara i uzimajući u obzir troškove i koristi mjera koje treba provesti;
- (m) osigurava odgovarajuće postupanje na temelju nalaza i preporuka koji proizlaze iz izvješća i evaluacija unutarnje ili vanjske revizije te istraga Europskog ureda za borbu protiv prijevara („OLAF”) ili Ureda europskog javnog tužitelja („EPPO”);
- (n) donosi pravila kojima se osigurava javna dostupnost informacija o odobrenju ili nadzoru lijekova za humanu primjenu kako je navedeno u članku 166.;
- (o) donosi strategiju povećanja učinkovitosti i sinergije;
- (p) donosi strategiju suradnje s trećim zemljama ili međunarodnim organizacijama;
- (q) donosi strategiju za organizacijsko upravljanje i sustave unutarnje kontrole.

Upravni odbor u skladu s člankom 110. Pravilnika o osoblju donosi odluku na temelju članka 2. stavka 1. Pravilnika o osoblju i članka 6. Uvjeta zaposlenja ostalih službenika kojom se relevantne ovlasti tijela za imenovanje delegiraju izvršnom direktoru i kojom se utvrđuju uvjeti pod kojima se to delegiranje ovlasti može suspendirati. Izvršni direktor ovlašten je za daljnje delegiranje tih ovlasti.

Kad to nalažu iznimne okolnosti, Upravni odbor može odlukom privremeno suspendirati delegiranje ovlasti tijela za imenovanje na izvršnog direktora, kao i daljnje delegiranje ovlasti koje je proveo izvršni direktor, te sam izvršavati te ovlasti ili ih delegirati jednom od svojih članova ili članu osoblja koji nije izvršni direktor.

³⁹ Uredba br. 31 (EEZ), 11 (EZAE) Vijeća Europske ekonomske zajednice i Vijeća Europske zajednice za atomsku energiju o utvrđivanju Pravilnika o osoblju za dužnosnike i Uvjeta zaposlenja ostalih službenika Europske ekonomske zajednice i Europske zajednice za atomsku energiju (SL 45, 14.6.1962., str. 1385.).

Članak 145.

Izvršni direktor

1. Izvršni direktor zaposlen je kao privremeni službenik Agencije na temelju članka 2. točke (a) Uvjeta zaposlenja ostalih službenika.
2. Izvršnog direktora imenuje Upravni odbor s popisa kandidata koje je predložila Komisija, nakon otvorenog i transparentnog postupka odabira.

Za potrebe sklapanja ugovora s izvršnim direktorom Agenciju zastupa predsjednik Upravnog odbora.

Prije imenovanja, kandidat kojeg je predložio Upravni odbor odmah se poziva da da izjavu pred Europskim parlamentom i odgovori na pitanja njegovih članova.

3. Mandat izvršnog direktora traje pet godina. Prije isteka tog razdoblja Komisija obavlja procjenu u kojoj uzima u obzir evaluaciju rada izvršnog direktora te buduće zadaće i izazove Agencije.
4. Upravni odbor, na prijedlog Komisije u kojem se uzima u obzir procjena iz stavka 3., mandat izvršnog direktora može produljiti jedanput, i to za najviše pet godina.
Izvršni direktor kojem je produljen mandat ne može sudjelovati u još jednom postupku odabira za isto mjesto na kraju ukupnog mandata.
5. Izvršni direktor može biti razriješen dužnosti samo odlukom Upravnog odbora donesenom na prijedlog Komisije.
6. Upravni odbor odluku o imenovanju, produljenju mandata ili razrješenju dužnosti izvršnog direktora donosi dvotrećinskom većinom glasova članova s pravom glasa.
7. Izvršnom direktoru pomaže zamjenik izvršnog direktora. Ako je izvršni direktor odsutan ili spriječen, zamjenjuje ga njegov zamjenik.
8. Izvršni direktor upravlja Agencijom. Izvršni direktor odgovara Upravnom odboru. Ne dovodeći u pitanje ovlasti Komisije i Upravnog odbora, izvršni direktor neovisan je u obavljanju svojih dužnosti te ne traži niti prima upute ni od koje vlade i ni od kojeg drugog tijela.
9. Izvršni direktor na poziv izvješćuje Europski parlament o obavljanju svojih dužnosti. Vijeće može pozvati izvršnog direktora da podnese izvješće o obavljanju tih dužnosti.
10. Izvršni direktor pravni je zastupnik Agencije. Izvršni direktor odgovoran je za sljedeće:
 - (a) svakodnevno upravljanje Agencijom;
 - (b) provođenje odluka koje je donio Upravni odbor;
 - (c) upravljanje svim resursima Agencije koji su potrebni za obavljanje aktivnosti odborâ iz članka 142., uključujući osiguravanje odgovarajuće znanstvene i tehničke potpore tim odborima te osiguravanje odgovarajuće tehničke potpore koordinacijskoj skupini;
 - (d) osiguravanje poštovanja rokova za donošenje mišljenja Agencije utvrđenih u pravnim aktima Unije;

- (e) osiguravanje odgovarajuće koordinacije među odborima iz članka 142. i, prema potrebi, između tih odbora i koordinacijske skupine ili drugih radnih skupina Agencije;
 - (f) izradu nacrtu izvještaja procjena prihoda i rashoda Agencije i izvršenje njezina proračuna;
 - (g) izradu nacrtu jedinstvenog programskog dokumenta i njegovo podnošenje Upravnom odboru nakon savjetovanja s Komisijom;
 - (h) provedbu jedinstvenog programskog dokumenta i izvješćivanje Upravnog odbora o njegovoj provedbi;
 - (i) izradu konsolidiranog godišnjeg izvješća o aktivnostima Agencije i njegovo podnošenje Upravnom odboru radi ocjene i donošenja;
 - (j) sva kadrovska pitanja;
 - (k) osiguravanje usluga tajništva Upravnom odboru;
 - (l) ne dovodeći u pitanje nadležnosti OLAF-a i EPPO-a, zaštitu financijskih interesa Unije primjenom preventivnih mjera protiv prijevare, korupcije i svih drugih nezakonitih aktivnosti djelotvornim provjerama te, ako se utvrde nepravilnosti, osiguravanjem povrata pogrešno isplaćenih iznosa i prema potrebi izricanjem učinkovitih, proporcionalnih i odvraćajućih administrativnih i financijskih sankcija;
 - (m) izvješćivanje, na temelju ključnih pokazatelja uspješnosti dogovorenih s Upravnim odborom, o informatičkoj infrastrukturi koju je razvila Agencija provedbom zakonodavstva, u pogledu rokova, pridržavanja proračuna i kvalitete.
11. Izvršni direktor svake godine Upravnom odboru podnosi na odobrenje nacrt izvješća o aktivnostima Agencije u prethodnoj godini i nacrt programa rada za narednu godinu, pri čemu razlikuje aktivnosti Agencije u vezi s lijekovima za humanu primjenu, u vezi s biljnim lijekovima i u vezi s veterinarskim lijekovima.

Nacrt izvješća o aktivnostima Agencije u prethodnoj godini sadržava informacije o broju zahtjeva koje je Agencija ocijenila, o vremenu utrošenom za dovršetak ocjene te o odobrenim, odbijenim ili povučenim lijekovima za humanu primjenu i veterinarskim lijekovima.

Članak 146.

Znanstveni odbori – opće odredbe

1. Znanstveni odbori odgovorni su za davanje znanstvenih mišljenja ili preporuka Agenciji, svaki unutar djelokruga svojih nadležnosti, te prema potrebi mogu organizirati javne rasprave.
2. Podaci o članstvu u znanstvenim odborima stavljaju se na raspolaganje javnosti. Pri objavi imenovanja navode se stručne kvalifikacije svakog člana.
3. Izvršni direktor Agencije ili njegov predstavnik i predstavnici Komisije imaju pravo prisustvovati svim sastancima znanstvenih odbora iz članka 142., radnih skupina i znanstveno-savjetodavnih skupina te svim drugim sastancima koje sazivaju Agencija ili njezini znanstveni odbori.

4. Članovi znanstvenih odbora i stručnjaci odgovorni za ocjenjivanje lijekova koje su imenovale države članice oslanjaju se na znanstvenu ocjenu i resurse koji su na raspolaganju nacionalnim nadležnim tijelima odgovornima za odobrenje za stavljanje u promet te na vanjske stručnjake koje su predložile države članice ili koje je odabrala Agencija. Svako nacionalno nadležno tijelo nadzire znanstvenu razinu i neovisnost provedenog ocjenjivanja i olakšava obavljanje aktivnosti imenovanih članova odborâ i stručnjaka. Države članice suzdržavaju se od toga da tim članovima i stručnjacima daju upute koje su nespojive s njihovim vlastitim pojedinačnim zadaćama ili sa zadaćama i nadležnostima Agencije.
5. Članove znanstvenih odbora mogu pratiti stručnjaci iz pojedinih znanstvenih ili tehničkih područja.
6. Pri pripremi mišljenja ili preporuke znanstveni odbori ulažu najveće moguće napore kako bi postigli znanstveni konsenzus. Ako se takav konsenzus ne može postići, mišljenje se sastoji od stajališta većine članova i različitih stajališta uz njihovo obrazloženje.
7. Ako to smatra prikladnim, Odbor za lijekove za humanu primjenu može zatražiti savjet o važnim pitanjima opće znanstvene ili etičke prirode.
8. Znanstveni odbori te radne skupine i znanstveno-savjetodavne skupine osnovane u skladu s ovim člankom na savjetodavnoj osnovi uspostavljaju kontakte u pogledu općih pitanja sa stranama kojih se tiče uporaba lijekova za humanu primjenu, a posebno s organizacijama pacijenata i potrošača i udruženjima zdravstvenih djelatnika. U tu svrhu Agencija osniva radne skupine organizacija pacijenata i potrošača i udruženja zdravstvenih djelatnika. Te skupine osiguravaju pravednu zastupljenost zdravstvenih djelatnika, pacijenata i potrošača sa širokim rasponom iskustava i područja bolesti, uključujući rijetke bolesti, pedijatrijske i gerijatrijske bolesti i lijekove za naprednu terapiju, te sa širokim geografskim obuhvatom.
Izvjestitelji koje imenuju znanstveni odbori mogu, na savjetodavnoj osnovi, uspostaviti kontakte s predstavnicima organizacija pacijenata i udruženja zdravstvenih djelatnika koji su relevantni za terapijske indikacije lijeka za humanu primjenu.
9. Odbor za veterinarske lijekove djeluje u skladu s Uredbom (EU) br. 2019/6 i stavcima 1., 2. i 3.

Članak 147.

Sukob interesa

1. Članovi Upravnog odbora, članovi odborâ, izvjestitelji i stručnjaci nemaju nikakve financijske ili druge interese u farmaceutskoj industriji koji bi mogli utjecati na njihovu nepristranost. Obvezuju se djelovati u javnom interesu i neovisno te daju godišnju izjavu o svojim financijskim interesima. Svi neizravni interesi koji bi mogli biti povezani s farmaceutskom industrijom unose se u registar koji vodi Agencija i koji je javno dostupan na zahtjev u uredima Agencije.
Odredbe o provedbi ovog članka trebaju biti sadržane u kodeksu poslovanja Agencije, s posebnim upućivanjem na prihvaćanje darova.
2. Članovi Upravnog odbora, članovi odborâ, izvjestitelji i stručnjaci koji sudjeluju na sastancima ili u radnim skupinama Agencije na svakom sastanku prijavljuju sve

posebne interese za koje se može smatrati da dovode u pitanje njihovu neovisnost u pogledu točaka dnevnog reda. Te se izjave stavljaju na raspolaganje javnosti.

Članak 148.

Aktivnosti Odbora za lijekove za humanu primjenu

1. Odbor za lijekove za humanu primjenu odgovoran je za sastavljanje mišljenja Agencije o bilo kojem pitanju koje se odnosi na prihvatljivost dokumentacije podnesene u skladu s centraliziranim postupkom, izdavanje, izmjenu, suspenziju ili ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka za humanu primjenu u skladu s odredbama ovog poglavlja, te na farmakovigilanciju. Pri obavljanju svojih farmakovogilancijskih zadaća, uključujući odobrenje sustavâ upravljanja rizikom i praćenje njihove djelotvornosti predviđenih ovom Uredbom, Odbor za lijekove za humanu primjenu oslanja se na znanstvenu ocjenu i preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije iz članka 142. točke (e).
2. Pored zadaće pružanja objektivnih znanstvenih mišljenja Uniji i državama članicama o pitanjima koja su im upućena, članovi Odbora za lijekove za humanu primjenu osiguravaju da postoji odgovarajuća koordinacija između zadaća Agencije i rada nadležnih nacionalnih tijela, uključujući savjetodavna tijela koja se bave odobrenjima za stavljanje lijekova u promet.
3. Odbor za lijekove za humanu primjenu čine sljedeći članovi:
 - (a) jedan član i jedan zamjenik koje imenuje svaka država članica, u skladu sa stavkom 6.;
 - (b) četiri člana i jedan zamjenik koje imenuje Komisija kao predstavnike zdravstvenih djelatnika na temelju javnog poziva za iskaz interesa nakon savjetovanja s Europskim parlamentom;
 - (c) četiri člana i četiri zamjenika koje imenuje Komisija kao predstavnike organizacija pacijenata na temelju javnog poziva za iskaz interesa nakon savjetovanja s Europskim parlamentom.
4. Odbor za lijekove za humanu primjenu može kooptirati najviše pet dodatnih članova koji se biraju na temelju njihove znanstvene stručnosti iz određenog područja. Ti se članovi imenuju na razdoblje od tri godine, koje se može produljiti, i nemaju zamjenike.

U svrhu kooptiranja tih članova Odbor za lijekove za humanu primjenu utvrđuje posebne dodatne znanstvene kompetencije dodatnog člana odnosno članova. Kooptirani članovi biraju se iz redova stručnjaka koje imenuju države članice ili Agencija.
5. Zamjenici zastupaju članove i glasuju umjesto njih u njihovoj odsutnosti te ih se može imenovati kao izvjestitelje u skladu s člankom 152.

Članovi i zamjenici biraju se na temelju njihove uloge i iskustva u ocjenjivanju lijekova za humanu primjenu, prema potrebi, te zastupaju nadležna tijela država članica.
6. Članovi Odbora za lijekove za humanu primjenu i njihovi zamjenici imenuju se na temelju njihova relevantnog stručnog znanja u ocjenjivanju lijekova, koje bi trebalo pokrivati sve vrste lijekova obuhvaćenih [revidiranom Direktivom 2001/83/EZ] i ovom Uredbom i koje bi trebalo uključivati lijekove za rijetke bolesti, lijekove za

pedijatrijsku primjenu, lijekove za naprednu terapiju, biološke lijekove i biotehnoške lijekove, kako bi se zajamčile najviše stručne kvalifikacije i širok spektar relevantnog stručnog znanja. Države članice surađuju kako bi osigurale da se konačnim sastavom Odbora za lijekove za humanu primjenu odgovarajuće i uravnoteženo pokriju sva znanstvena područja relevantna za njegove zadaće, uzimajući u obzir znanstveni razvoj i nove vrste lijekova. U tu se svrhu države članice povezuju s Upravnim odborom i Komisijom.

7. Članovi Odbora za lijekove za humanu primjenu i njihovi zamjenici imenuju se na razdoblje od tri godine, koje se može produljiti u skladu s postupcima iz stavka 6. Odbor bira predsjednika i zamjenika predsjednika iz redova svojih članova na razdoblje od tri godine, koje se može jednom produljiti.

8. Odbor za lijekove za humanu primjenu utvrđuje svoj poslovnik.

U tom se poslovniku posebno utvrđuju:

- (a) postupci za imenovanje i zamjenu predsjednika;
- (b) postupci koji se odnose na radne skupine i znanstveno-savjetodavne skupine; i
- (c) postupak za hitno donošenje mišljenja, posebno u pogledu odredaba ove Uredbe o nadzoru tržišta i farmakovigilanciji.

Poslovnik stupa na snagu nakon primitka povoljnog mišljenja Komisije i Upravnog odbora.

Članak 149.

Aktivnosti Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije

1. Mandat Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije obuhvaća sve aspekte upravljanja rizikom uporabe lijekova za humanu primjenu uključujući otkrivanje, procjenu i minimiziranje rizika od nuspojava te obavješćivanje o tim rizicima, uzimajući u obzir terapijski učinak lijeka za humanu primjenu, ustroj i ocjenjivanje studija sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja te reviziju farmakovigilancije.

2. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije čine sljedeći članovi:

- (a) jedan član i jedan zamjenik koje imenuje svaka država članica, u skladu sa stavkom 3.;
- (b) šest članova koje imenuje Komisija, s ciljem osiguravanja dostupnosti relevantnog stručnog znanja u Odboru, uključujući znanje iz područja kliničke farmakologije i farmakoepidemiologije, na temelju javnog poziva za iskaz interesa;
- (c) dva člana i dva zamjenika koje imenuje Komisija kao predstavnike zdravstvenih djelatnika na temelju javnog poziva za iskaz interesa nakon savjetovanja s Europskim parlamentom;
- (d) dva člana i dva zamjenika koje imenuje Komisija kao predstavnike organizacija pacijenata na temelju javnog poziva za iskaz interesa nakon savjetovanja s Europskim parlamentom;

Zamjenici zastupaju članove i glasuju umjesto njih u njihovoj odsutnosti. Zamjenici iz točke (a) mogu se imenovati kao izvjestitelji u skladu s člankom 152.

3. Država članica svoje zadaće u okviru Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije može prenijeti na drugu državu članicu. Svaka država članica može zastupati najviše još jednu državu članicu.
4. Članovi Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije i njihovi zamjenici imenuju se na temelju njihova relevantnog stručnog znanja u području farmakovigilancije i procjene rizika lijekova za humanu primjenu kako bi se zajamčile najviše stručne kvalifikacije i širok spektar relevantnog stručnog znanja. U tu se svrhu države članice povezuju s Upravnim odborom i Komisijom kako bi osigurali da konačni sastav Odbora pokriva znanstvena područja relevantna za njegove zadaće.
5. Članovi Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije i njihovi zamjenici imenuju se na razdoblje od tri godine, koje se može produljiti u skladu s postupcima iz stavka 1. Odbor bira predsjednika i zamjenika predsjednika iz redova svojih članova na razdoblje od tri godine, koje se može jednom produljiti.

Članak 150.

Znanstvene radne skupine i znanstveno-savjetodavne skupine

1. Znanstveni odbori iz članka 146. mogu osnovati znanstvene radne skupine i znanstveno-savjetodavne skupine u vezi s obavljanjem svojih zadaća.

Znanstveni odbori obavljanje određenih zadaća mogu povjeriti znanstvenim radnim skupinama. Znanstveni odbori zadržavaju krajnju odgovornost za ocjenu ili znanstveno mišljenje povezano s tim zadaćama.

Na radne skupine koje osniva Odbor za veterinarske lijekove primjenjuju se odredbe Uredbe (EU) 2019/6.

2. Odbor za lijekove za humanu primjenu za potrebe ocjene posebnih vrsta lijekova ili liječenja osniva radne skupine sa znanstvenim stručnim znanjem u području kakvoće lijekova, metodologija, nekliničkih i kliničkih ocjena.

Za pružanje znanstvenih savjeta Odbor za lijekove za humanu primjenu uspostavlja radnu skupinu za znanstvene savjete.

Odbor može osnovati radnu skupinu za procjenu rizika za okoliš i prema potrebi druge znanstvene radne skupine.

3. Sastav radne skupine i odabir članova temelje se na sljedećim kriterijima:

- (a) visoka razina znanstvenog stručnog znanja;
- (b) udovoljavanje potrebi za posebnim multidisciplinarnim stručnim znanjem radne skupine u koju se imenuju.

Većinu članova radnih skupina čine stručnjaci iz nadležnih tijela država članica. Prema potrebi, Odbor za lijekove za humanu primjenu nakon savjetovanja s Upravnim odborom određuje minimalni broj stručnjaka iz nadležnih tijela u radnoj skupini.

4. Nadležna tijela država članica koja nemaju zastupnike u radnoj skupini mogu zatražiti da im se omogući prisustvovanje sastancima radnih skupina u svojstvu promatrača.
5. Agencija dokumente o kojima se raspravlja u radnim skupinama stavlja na raspolaganje svim nadležnim tijelima država članica.

6. Pri osnivanju radnih skupina i znanstveno-savjetodavnih skupina, znanstveni odbori u svojim poslovnicima predviđaju sljedeće:
 - (a) imenovanje članova tih radnih skupina i znanstveno-savjetodavnih skupina na temelju popisa stručnjaka iz članka 151. stavka 2.; i
 - (b) savjetovanje tih radnih skupina i znanstveno-savjetodavnih skupina.

Članak 151.

Znanstveni stručnjaci

1. Agencija ili bilo koji od odbora iz članka 142. ove Uredbe mogu koristiti usluge stručnjaka i pružatelja usluga pri obavljanju posebnih zadaća za koje su odgovorni.
2. Države članice Agenciji šalju imena nacionalnih stručnjaka s dokazanim iskustvom u ocjenjivanju lijekova za humanu primjenu i veterinarskih lijekova, koji bi, uzimajući u obzir sukobe interesa na temelju članka 147., bili na raspolaganju za rad u radnim skupinama ili znanstveno-savjetodavnim skupinama bilo kojeg odbora iz članka 142., uz navođenje njihovih kvalifikacija i posebnih stručnih područja.
3. Prema potrebi, za imenovanje drugih stručnjaka Agencija može objaviti poziv za iskaz interesa nakon što Upravni odbor odobri potrebne kriterije i područja stručnosti, posebno kako bi se osigurala visoka razina zaštite javnog zdravlja i zaštite životinja.

Upravni odbor donosi odgovarajuće postupke na prijedlog izvršnog direktora.

4. Agencija uspostavlja i održava bazu ovlaštenih stručnjaka. Ta baza stručnjaka sadržava imena nacionalnih stručnjaka iz stavka 2. i svih drugih stručnjaka koje imenuju Agencija ili Komisija te se ažurira.
5. Ovlašteni stručnjaci imaju pristup osposobljavanju koje pruža Agencija, prema potrebi.
6. Izvjestitelji bilo kojeg odbora iz članka 142. mogu koristiti usluge ovlaštenih stručnjaka radi ispunjavanja svojih zadaća u skladu s člankom 152. Svaka naknada isplaćena takvim ovlaštenim stručnjacima oduzima se od naknade koja se isplaćuje izvjestiteljima.
7. Naknada koja se isplaćuje stručnjacima i pružateljima usluga za usluge koje koristi Agencija na temelju stavka 1. financira se iz proračuna Agencije, u skladu s financijskim pravilima koja se primjenjuju na Agenciju.

Članak 152.

Izvjestitelji

1. Kad u skladu s ovom Uredbom jedan od odbora iz članka 142. treba ocijeniti lijek za humanu primjenu, taj odbor imenuje jednog od svojih članova kao izvjestitelja, uzimajući u obzir postojeće stručno znanje u državi članici. Dotični odbor može imenovati još jednog člana kao suizvjestitelja.

Član odbora ne imenuje se kao izvjestitelj za određeni predmet ako prijavi, u skladu s člankom 147., bilo koji interes koji bi mogao dovesti u pitanje nepristranu ocjenu tog predmeta ili bi se mogao doživjeti kao takav. Dotični Odbor može u svakom trenutku zamijeniti izvjestitelja ili suizvjestitelja drugim svojim članom ako nisu u

mogućnosti ispuniti svoje dužnosti u propisanim rokovima ili ako se otkrije potencijalni sukob interesa.

Izvjestitelj kojeg je za tu svrhu imenovao Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije blisko surađuje s izvjestiteljem kojeg je imenovao Odbor za lijekove za humanu primjenu ili referentna država članica za dotični lijek za humanu primjenu.

Prilikom savjetovanja sa znanstveno-savjetodavnim skupinama iz članka 150. Odbor im dostavlja nacrt jednog ili više izvješća o ocjeni koje je sastavio izvjestitelj ili suizvjestitelj. Mišljenje koje donese znanstveno-savjetodavna skupina prosljeđuje se predsjedniku relevantnog odbora na način da se osigura poštovanje rokova iz članka 6.

Sažetak mišljenja uvrštava se u izvješće o ocjeni koje se objavljuje u skladu s člankom 16. stavkom 3.

2. Ne dovodeći u pitanje članak 151. stavak 7., za pružanje usluga izvjestitelja ili stručnjaka mjerodavan je pisani ugovor između Agencije i dotične osobe, ili ako je primjenjivo, između Agencije i poslodavca dotične osobe.

Dotična osoba ili njezin poslodavac primaju naknadu u skladu s [tarifom koja se uključuje u financijske odredbe koje donosi Upravni odbor/mehanizam na temelju novog zakonodavstva o naknadama].

Prvi i drugi podstavak primjenjuju se i na:

- (a) usluge koje pružaju predsjednici znanstvenih odbora Agencije; i
- (b) rad izvjestitelja u koordinacijskoj skupini u pogledu ispunjenja njezinih zadaća u skladu s člancima 108., 110., 112., 116. i 121. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

Članak 153.

Metode za određivanje dodane terapijske vrijednosti

Na zahtjev Komisije, Agencija, u pogledu odobrenih lijekova za humanu primjenu, prikuplja sve dostupne informacije o metodama koje nadležna tijela država članica koriste za određivanje dodane terapijske vrijednosti bilo kojeg novog lijeka za humanu primjenu.

ODJELJAK 3.

FINANCIJSKE ODREDBE

Članak 154.

Donošenje proračuna Agencije

1. Za svaku financijsku godinu, koja odgovara kalendarskoj godini, izrađuju se procjene svih prihoda i rashoda Agencije, koje se prikazuju u proračunu Agencije.
2. Prihodi i rashodi prikazani u proračunu moraju biti uravnoteženi.
3. Prihodi Agencije sastoje se od:
 - (a) doprinosa Unije;

- (b) doprinosa trećih zemalja koje sudjeluju u radu Agencije i s kojima je Unija sklopila međunarodne sporazume u tu svrhu;
- (c) naknada koje plaćaju poduzeća i subjekti koji ne obavljaju gospodarsku djelatnost:
 - i. za izdavanje i održavanje na snazi odobrenja Unije za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu i veterinarskih lijekova te za druge usluge koje pruža Agencija, kako je predviđeno ovom Uredbom i Uredbom (EU) 2019/6; i
 - ii. za usluge koje pruža koordinacijska skupina u pogledu ispunjenja njezinih zadaća u skladu s člancima 108., 110., 112., 116. i 121. [revidirane Direktive 2001/83/EZ];
- (d) pristojbi za druge usluge koje pruža Agencija;
- (e) financijskih sredstava Unije u obliku bespovratnih sredstava za sudjelovanje u istraživačkim projektima i projektima potpore, u skladu s financijskim pravilima Agencije iz članka 155. stavka 11. i odredbama relevantnih instrumenata kojima se podupiru politike Unije.

Europski parlament i Vijeće („proračunsko tijelo”) preispituju, kad je to potrebno, razinu doprinosa Unije iz prvog podstavka točke (a) na temelju ocjene potreba i uzimajući u obzir razinu prihoda iz izvora iz prvog podstavka točaka (c), (d) i (e).

4. Aktivnosti koje se odnose na ocjenu zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, kasnije izmjene, farmakovigilanciju, rad komunikacijskih mreža i nadzor tržišta pod stalnim su nadzorom Upravnog odbora kako bi se zajamčila neovisnost Agencije. Time se ne sprečava Agenciju da nositeljima odobrenja za stavljanje u promet naplaćuje naknade za obavljanje tih aktivnosti od strane Agencije pod uvjetom da je njezina neovisnost strogo zajamčena.
5. Rashodi Agencije uključuju plaće osoblja, administrativne i infrastrukturne troškove te rashode poslovanja. U pogledu rashoda poslovanja, proračunske obveze za djelovanja koja traju dulje od jedne financijske godine mogu se, prema potrebi, rasporediti na godišnje obroke tijekom više godina.

Agencija može dodijeliti bespovratna sredstva u okviru izvršavanja zadaća koje su joj povjerene na temelju ove Uredbe ili drugih relevantnih pravnih akata Unije ili u okviru izvršavanja drugih zadaća koje su joj povjerene.

6. Upravni odbor svake godine, na temelju nacrtu koji je sastavio izvršni direktor, izrađuje procjenu prihoda i rashoda Agencije za sljedeću financijsku godinu. Tu procjenu, koja uključuje nacrt plana radnih mjesta, Upravni odbor prosljeđuje Komisiji najkasnije do 31. ožujka.
7. Komisija procjenu šalje proračunskom tijelu zajedno s prednacrtom općeg proračuna Europske unije.
8. Na temelju procjene Komisija u prednacrt općeg proračuna Europske unije unosi procjene koje smatra potrebnima za plan radnih mjesta i za iznos subvencije koji treba naplatiti iz općeg proračuna te ga podnosi proračunskom tijelu u skladu s člankom 272. Ugovora.
9. Proračunsko tijelo odobrava proračunska sredstva za subvenciju Agenciji.
Proračunsko tijelo donosi plan radnih mjesta Agencije.

10. Proračun donosi Upravni odbor. Proračun postaje konačan nakon konačnog donošenja općeg proračuna Europske unije. Proračun se prema potrebi usklađuje na odgovarajući način.
11. Sve izmjene plana radnih mjesta i proračuna donose se u obliku izmjene proračuna koja se dostavlja na znanje proračunskom tijelu.
12. Upravni odbor što prije obavješćuje proračunsko tijelo o svojoj namjeri provedbe bilo kojeg projekta koji bi mogao imati znatne financijske posljedice za financiranje proračuna, osobito projekata koji se odnose na nekretnine, kao što je najam i kupnja zgrada. O tome obavješćuje Komisiju.

Ako je jedinica proračunskog tijela priopćila da namjerava dati mišljenje, to mišljenje dostavlja Upravnom odboru u roku od šest tjedana od datuma obavijesti o projektu.

Članak 155.

Izvršenje proračuna Agencije

1. Izvršni direktor izvršava proračun Agencije u skladu s Uredbom (EU, Euratom) 2018/1046 Europskog parlamenta i Vijeća⁴⁰.
2. Računovodstveni službenik Agencije do 1. ožujka financijske godine n+1 računovodstvenom službeniku Komisije i Revizorskom sudu dostavlja privremenu računovodstvenu dokumentaciju za godinu n.
3. Izvršni direktor do 31. ožujka financijske godine n+1 Europskom parlamentu, Vijeću, Komisiji i Revizorskom sudu dostavlja izvješće o proračunskom i financijskom upravljanju za godinu n.
4. Računovodstveni službenik Komisije do 31. ožujka financijske godine n+1 Revizorskom sudu dostavlja privremenu računovodstvenu dokumentaciju Agencije za godinu n, konsolidiranu s privremenom računovodstvenom dokumentacijom Komisije.

Nakon primitka primjedbi Revizorskog suda o privremenoj računovodstvenoj dokumentaciji Agencije u skladu s člankom 246. Uredbe (EU, Euratom) 2018/1046, računovodstveni službenik Agencije sastavlja završnu računovodstvenu dokumentaciju Agencije, a izvršni direktor je dostavlja na mišljenje Upravnom odboru.

5. Upravni odbor daje mišljenje o završnoj računovodstvenoj dokumentaciji Agencije za godinu n.
6. Računovodstveni službenik Agencije do 1. srpnja financijske godine n+1 završnu računovodstvenu dokumentaciju, zajedno s mišljenjem Upravnog odbora, dostavlja Europskom parlamentu, Vijeću, Revizorskom sudu i računovodstvenom službeniku Komisije.

⁴⁰ Uredba (EU, Euratom) 2018/1046 Europskog parlamenta i Vijeća od 18. srpnja 2018. o financijskim pravilima koja se primjenjuju na opći proračun Unije, o izmjeni uredaba (EU) br. 1296/2013, (EU) br. 1301/2013, (EU) br. 1303/2013, (EU) br. 1304/2013, (EU) br. 1309/2013, (EU) br. 1316/2013, (EU) br. 223/2014, (EU) br. 283/2014 i Odluke br. 541/2014/EU te o stavljanju izvan snage Uredbe (EU, Euratom) br. 966/2012 (SL L 193, 30.7.2018., str. 1.).

7. Završna računovodstvena dokumentacija za godinu n objavljuje se u *Službenom listu Europske unije* do 15. studenoga financijske godine n+1.
8. Izvršni direktor do 30. rujna financijske godine n+1 Revizorskom sudu dostavlja odgovor na njegove primjedbe. Izvršni direktor taj odgovor dostavlja i Upravnom odboru.
9. Izvršni direktor Europskom parlamentu na njegov zahtjev dostavlja sve informacije potrebne za nesmetanu primjenu postupka davanja razrješnice za dotičnu financijsku godinu, kako je utvrđeno u članku 261. stavku 3. Uredbe (EU, Euratom) 2018/1046.
10. Na preporuku Vijeća Europski parlament do 15. svibnja financijske godine n+2 daje razrješnicu izvršnom direktoru za izvršenje proračuna za godinu n.
11. Financijska pravila koja se primjenjuju na Agenciju donosi Upravni odbor nakon savjetovanja s Komisijom. Ona ne smiju odstupati od Delegirane uredbe Komisije (EU) 2019/715⁴¹, osim ako je to odstupanje posebno potrebno za rad Agencije i ako je Komisija dala prethodnu suglasnost.

Članak 156.

Sprečavanje prijevара

1. Radi suzbijanja prijevара, korupcije i drugih nezakonitih aktivnosti, Uredba (EU, Euratom) br. 883/2013 Europskog parlamenta i Vijeća⁴² primjenjuje se bez ograničenja.
2. Agencija pristupa Međuinstitucijskom sporazumu od 25. svibnja 1999. između Europskog parlamenta, Vijeća Europske unije i Komisije Europskih zajednica⁴³ i bez odgode donosi odgovarajuće odredbe koje se primjenjuju na sve zaposlenike Agencije na temelju predloška iz Priloga tom sporazumu.
3. Europski revizorski sud ovlašten je za provedbu revizija, na temelju dokumenata i na terenu, nad svim korisnicima bespovratnih sredstava, ugovarateljima i podugovarateljima koji su od Agencije primili sredstva Unije.
4. OLAF može provoditi istrage, uključujući provjere i inspekcije na terenu, radi utvrđivanja je li došlo do prijevара, korupcije ili druge nezakonite aktivnosti koja utječe na financijske interese Unije u vezi s bespovratnim sredstvima ili ugovorom koji je financirala Agencija, u skladu s odredbama i postupcima utvrđenima u Uredbi (EU, Euratom) br. 883/2013 i Uredbi Vijeća (Euratom, EZ) br. 2185/96⁴⁴.

⁴¹ Delegirana uredba Komisije (EU) 2019/715 od 18. prosinca 2018. o okvirnoj financijskoj uredbi za tijela osnovana na temelju UFEU-a i Ugovora o Euratomu na koja se upućuje u članku 70. Uredbe (EU, Euratom) 2018/1046 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 122, 10.5.2019., str. 1.).

⁴² Uredba (EU, Euratom) br. 883/2013 Europskog parlamenta i Vijeća od 11. rujna 2013. o istragama koje provodi Europski ured za borbu protiv prijevара (OLAF) i stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 1073/1999 Europskog parlamenta i Vijeća te Uredbe Vijeća (Euratom) br. 1074/1999 (SL L 248, 18.9.2013., str. 1.).

⁴³ Međuinstitucionalni sporazum od 25. svibnja 1999. između Europskog parlamenta, Vijeća Europske unije i Komisije Europskih zajednica u vezi s internim istragama koje provodi Europski ured za borbu protiv prijevара (OLAF) (SL L 136, 31.5.1999., str. 15.).

⁴⁴ Uredba Vijeća (Euratom, EZ) br. 2185/96 od 11. studenoga 1996. o provjerama i inspekcijama na terenu koje provodi Komisija s ciljem zaštite financijskih interesa Europskih zajednica od prijevара i ostalih nepravilnosti (SL L 292, 15.11.1996., str. 2.).

5. Radni sporazumi s trećim zemljama i međunarodnim organizacijama, ugovori, sporazumi o dodjeli bespovratnih sredstava i odluke o dodjeli bespovratnih sredstava Agencije sadržavaju odredbe kojima se izričito ovlašćuje Europski revizorski sud i OLAF za provedbu takvih revizija i istraga u skladu s njihovim nadležnostima.
6. U skladu s Uredbom Vijeća (EU) 2017/1939⁴⁵, EPPO može provoditi istrage i kazneni progon za prijevare i druge nezakonite aktivnosti kojima se šteti financijskim interesima Unije, kako je predviđeno u Direktivi (EU) 2017/1371 Europskog parlamenta i Vijeća⁴⁶.

ODJELJAK 4.

OPĆE ODREDBE O AGENCIJI

Članak 157.

Odgovornost

1. Ugovorna odgovornost Agencije uređena je pravom koje se primjenjuje na dotični ugovor. Sud Europske unije ima nadležnost na temelju bilo koje arbitražne klauzule sadržane u ugovoru koji je sklopila Agencija.
2. U slučaju izvanugovorne odgovornosti Agencija u skladu s općim načelima koja su zajednička pravima država članica nadoknađuje svu štetu koju prouzroči ona ili njezino osoblje u izvršavanju svojih dužnosti.
Sud Europske unije nadležan je u sporovima u vezi s naknadom takve štete.
3. Osobna odgovornost osoblja Agencije prema Agenciji uređena je odredbama koje su utvrđene u Pravilniku o osoblju ili Uvjetima zaposlenja ostalih službenika koji se na njih primjenjuju.

Članak 158.

Pristup dokumentima

Na dokumente koji su u posjedu Agencije primjenjuje se Uredba (EZ) br. 1049/2001.

Agencija uspostavlja registar na temelju članka 2. stavka 4. Uredbe (EZ) br. 1049/2001 kako bi stavila na raspolaganje sve dokumente koji su javno dostupni na temelju ove Uredbe.

Upravni odbor donosi pravila za provedbu Uredbe (EZ) br. 1049/2001.

Protiv odluka koje Agencija donese na temelju članka 8. Uredbe (EZ) br. 1049/2001 može se podnijeti pritužba Ombudsmanu ili pokrenuti postupak pred Sudom pod uvjetima utvrđenima u članku 228. odnosno članku 263. Ugovora.

Članak 159.

Povlastice

⁴⁵ Uredba Vijeća (EU) 2017/1939 od 12. listopada 2017. o provedbi pojačane suradnje u vezi s osnivanjem Ureda europskog javnog tužitelja (EPPO) (SL L 283, 31.10.2017., str. 1.).

⁴⁶ Direktiva (EU) 2017/1371 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. srpnja 2017. o suzbijanju prijevare počinjenih protiv financijskih interesa Unije kaznenopravnim sredstvima (SL L 198, 28.7.2017., str. 29.).

Na Agenciju i njezino osoblje primjenjuje se Protokol br. 7 o povlasticama i imunitetima Europske unije koji je priložen Ugovoru o funkcioniranju Europske unije.

Članak 160.

Osoblje

Na osoblje Agencije primjenjuju se Pravilnik o osoblju i pravila koja su sporazumno donijele institucije Unije za provedbu Pravilnika o osoblju i Uvjeta zaposlenja ostalih službenika.

Agencija može angažirati upućene nacionalne stručnjake i drugo osoblje koje nije zaposleno u Agenciji.

Upravni odbor, u dogovoru s Komisijom, donosi potrebne provedbene odredbe.

Članak 161.

Sigurnosna pravila za zaštitu klasificiranih i osjetljivih neklasificiranih podataka

Agencija donosi vlastita sigurnosna pravila koja su ekvivalentna sigurnosnim pravilima Komisije za zaštitu klasificiranih podataka Europske unije (EUCI) i osjetljivih neklasificiranih podataka, kako je utvrđeno u odlukama Komisije (EU, Euratom) 2015/443⁴⁷ i 2015/444⁴⁸. Sigurnosna pravila Agencije obuhvaćaju, među ostalim, odredbe za razmjenu, obradu i čuvanje takvih podataka.

Članovi Upravnog odbora, izvršni direktor, članovi odborâ, vanjski stručnjaci koji sudjeluju u *ad hoc* radnim skupinama i članovi osoblja Agencije poštuju zahtjeve u pogledu povjerljivosti iz članka 339. UFEU-a, čak i nakon što prestanu obavljati svoje dužnosti.

Agencija može poduzeti potrebne mjere kako bi olakšala razmjenu informacija relevantnih za njezine zadaće s Komisijom i državama članicama te, prema potrebi, s relevantnim institucijama, tijelima, uredima i agencijama Unije. Za svaki administrativni aranžman sklopljen u tu svrhu u vezi s razmjenom klasificiranih podataka EU-a (EUCI) ili, ako nema takvog aranžmana, za svako iznimno *ad hoc* objavljivanje EUCI-ja potrebno je prethodno odobrenje Komisije.

Članak 162.

Postupak savjetovanja

1. Agencija utvrđuje postupak savjetovanja s relevantnim nacionalnim nadležnim ili drugim tijelima radi razmjene informacija i objedinjavanja znanja o općim pitanjima znanstvene i tehničke prirode koja se odnose na zadaće Agencije, posebno smjernice o nezadovoljenim medicinskim potrebama i ustroju kliničkih ispitivanja i drugih studija i prikupljanju dokaza tijekom životnog ciklusa lijekova.

Postupak savjetovanja obuhvaća tijela nadležna za procjenu zdravstvenih tehnologija iz Uredbe (EU) 2021/2282 i nacionalna tijela nadležna za određivanje cijena i naknadu troškova.

Uvjete sudjelovanja utvrđuje Upravni odbor u dogovoru s Komisijom.

⁴⁷ Odluka Komisije (EU, Euratom) 2015/443 od 13. ožujka 2015. o sigurnosti u Komisiji (SL L 72, 17.3.2015., str. 41.).

⁴⁸ Odluka Komisije (EU, Euratom) 2015/444 od 13. ožujka 2015. o sigurnosnim propisima za zaštitu klasificiranih podataka EU-a (SL L 72, 17.3.2015., str. 53.).

2. Agencija postupak savjetovanja može proširiti na pacijente, subjekte koji razvijaju lijekove, zdravstvene djelatnike, industriju i druge dionike, prema potrebi.

Članak 163.

Kontakti s predstavnicima civilnog društva

Upravni odbor u dogovoru s Komisijom uspostavlja odgovarajuće kontakte između Agencije i predstavnika industrije, potrošača i pacijenata te zdravstvenih djelatnika. Ti kontakti mogu uključivati sudjelovanje promatrača u određenim aspektima rada Agencije, u skladu s uvjetima koje u dogovoru s Komisijom unaprijed utvrdi Upravni odbor.

Članak 164.

Potpore MSP-ovima i neprofitnim subjektima

1. Agencija osigurava da mikropoduzećima te malim i srednjim poduzećima („MSP-ovi”) i neprofitnim subjektima bude na raspolaganju program potpore.
2. Program potpore sastoji se od regulatorne, postupovne i administrativne potpore te izuzeća, smanjenja ili odgode naknada.
3. Programom su obuhvaćeni različiti koraci postupaka koji se poduzimaju prije izdavanja odobrenja, posebno pružanje znanstvenog savjeta, podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet te postupci nakon izdavanja odobrenja.
4. MSP-ovi ostvaruju pravo na poticaje utvrđene u Uredbi Komisije (EZ) br. 2049/2005 i [revidiranoj Uredbi Vijeća (EZ) br. 297/95]⁴⁹.
5. Za neprofitne subjekte Komisija donosi posebne odredbe kojima se pojašnjavaju definicije, utvrđuju izuzeća, smanjenja ili odgode naknada, prema potrebi, u skladu s postupkom iz članka 10. i 12. [revidirane Uredbe (EZ) br. 297/95].

Članak 165.

Transparentnost

Kako bi se osigurala odgovarajuća razina transparentnosti, Upravni odbor na temelju prijedloga izvršnog direktora i u dogovoru s Komisijom donosi pravila kojima se osigurava javna dostupnost regulatornih, znanstvenih ili tehničkih informacija koje nisu povjerljive prirode u vezi s odobrenjem ili nadzorom lijekova za humanu primjenu.

Unutarnja pravila i postupci Agencije, njezinih odbora i radnih skupina javno su dostupni u Agenciji i na internetu.

Agencija može sudjelovati u komunikacijskim aktivnostima na vlastitu inicijativu u okviru svojeg područja nadležnosti. Dodjelom sredstava za komunikacijske aktivnosti ne smije se ugroziti djelotvorno izvršavanje zadaća Agencije. Komunikacijske aktivnosti provode se u skladu s relevantnim planovima komunikacije i širenja informacija koje donosi Upravni odbor.

⁴⁹ Uredba Vijeća (EZ) br. 297/95 od 10. veljače 1995. o naknadama koje se plaćaju Europskoj agenciji za ocjenu lijekova (SL L 35, 15.2.1995., str. 1.).

Članak 166.

Osobni zdravstveni podaci

1. Za potrebe obavljanja zadaća u području javnog zdravlja, a posebno ocjene i praćenja lijekova ili izrade regulatornih odluka i znanstvenih mišljenja, Agencija može obrađivati osobne zdravstvene podatke, iz izvora koji nisu klinička ispitivanja, radi poboljšanja pouzdanosti svojih znanstvenih ocjena ili provjere tvrdnji podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet u okviru ocjene ili nadzora lijeka.
2. Agencija može razmotriti i donijeti odluku o dodatnim dostupnim dokazima, neovisno o podacima koje je dostavio podnositelj zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet. Na temelju toga ažurira se sažetak opisa svojstava lijeka ako dodatni dokazi utječu na omjer koristi i rizika lijeka.
3. Agencija primjenjuje odgovarajuće prakse upravljanja podacima i potrebne standarde kako bi osigurala prikladnu uporabu i zaštitu osobnih zdravstvenih podataka u skladu s ovom Uredbom i Uredbom (EU) 2018/1725.

Članak 167.

Zaštita od kibernetičkih napada

Agencija se oprema visokom razinom sigurnosnih kontrola i postupaka za zaštitu od kibernetičkih napada, kibernetičke špijunaže i drugih povreda podataka kako bi se osigurala zaštita zdravstvenih podataka i normalno funkcioniranje Agencije u svakom trenutku, a posebice tijekom izvanrednih stanja u području javnog zdravlja i događaja velikih razmjera na razini Unije.

Za potrebe prvog stavka Agencija aktivno utvrđuje i provodi najbolju praksu u području kibernetičke sigurnosti usvojenu u okviru institucija, tijela, ureda i agencija Unije za sprečavanje, otkrivanje i ublažavanje kibernetičkih napada te odgovaranje na njih.

Članak 168.

Povjerljivost

1. Ako nije drukčije predviđeno ovom Uredbom i ne dovodeći u pitanje Uredbu (EZ) br. 1049/2001 i Direktivu (EU) 2019/1937 Europskog parlamenta i Vijeća⁵⁰ te postojeće nacionalne odredbe i prakse država članica o povjerljivosti, sve strane uključene u primjenu ove Uredbe poštuju povjerljivost informacija i podataka dobivenih u obavljanju svojih zadaća radi zaštite poslovno povjerljivih informacija i poslovnih tajni fizičkih ili pravnih osoba u skladu s Direktivom (EU) 2016/943 Europskog parlamenta i Vijeća⁵¹, uključujući prava intelektualnog vlasništva.
2. Ne dovodeći u pitanje stavak 1., sve strane uključene u primjenu ove Uredbe osiguravaju da se poslovno povjerljive informacije ne dijele na način koji bi

⁵⁰ Direktiva (EU) 2019/1937 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. listopada 2019. o zaštiti osoba koje prijavljuju povrede prava Unije (SL L 305, 26.11.2019., str. 17.).

⁵¹ Direktiva (EU) 2016/943 Europskog parlamenta i Vijeća od 8. lipnja 2016. o zaštiti neotkrivenih znanja i iskustva te poslovnih informacija (poslovne tajne) od nezakonitog pribavljanja, korištenja i otkrivanja (SL L 157, 15.6.2016., str. 1.).

poduzetnicima mogao omogućiti ograničavanje ili narušavanje tržišnog natjecanja u smislu članka 101. UFEU-a.

3. Ne dovodeći u pitanje stavak 1., povjerljive informacije koje nadležna tijela država članica razmjenjuju međusobno te s Komisijom i Agencijom ne otkrivaju se bez prethodne suglasnosti tijela od kojeg informacije potječu.
4. Stavci 1., 2. i 3. ne utječu na prava i obveze Komisije, Agencije, država članica ili drugih aktera utvrđenih u ovoj Uredbi u pogledu razmjene informacija i davanja upozorenja ni na obveze dotičnih osoba da pružaju informacije u skladu s kaznenim pravom.
5. Komisija, Agencija i države članice mogu razmjenjivati poslovno povjerljive informacije s regulatornim tijelima trećih zemalja s kojima su sklopile bilateralne ili multilateralne sporazume o povjerljivosti.

Članak 169.

Obrada osobnih podataka

1. Agencija može obrađivati osobne podatke, uključujući osobne zdravstvene podatke, pri obavljanju svojih zadaća iz članka 135., osobito radi poboljšanja pouzdanosti svojih znanstvenih ocjena ili provjere tvrdnji podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet u okviru ocjene ili nadzora lijekova.
Osim toga, Agencija takve podatke može obrađivati pri obavljanju aktivnosti povezanih s regulatornom znanosti, kako su definirane u stavku 2., pod uvjetom da je obrada tih osobnih podataka:
 - (a) nužna i opravdana za postizanje ciljeva projekta ili dotičnih aktivnosti ispitivanja vidokruga;
 - (b) u pogledu posebnih kategorija osobnih podataka, nužna i podliježe odgovarajućim mjerama zaštite, koje mogu uključivati pseudonimizaciju.
2. Za potrebe ovog članka „aktivnosti povezane s regulatornom znanosti” znači znanstveni projekti za dopunu dostupnih znanstvenih dokaza u pogledu bolesti ili horizontalnih pitanja povezanih s lijekovima, za popunjavanje nedostataka u dokazima koji se ne mogu u potpunosti popuniti podacima kojima raspolaže Agencija, ili za potporu aktivnostima ispitivanja vidokruga.
3. Pri obradi osobnih podataka u kontekstu ovog članka Agencija se vodi načelima transparentnosti, objašnjivosti, pravednosti i odgovornosti.
4. Upravni odbor utvrđuje opći opseg aktivnosti povezanih s regulatornom znanosti uz savjetovanje s Komisijom i Europskim nadzornikom za zaštitu podataka.
5. Agencija čuva dokumentaciju koja sadržava detaljan opis procesa i razlogâ za učenje, testiranje i validaciju algoritama kako bi se osigurala transparentnost procesa i algoritama, uključujući njihovu usklađenost sa zaštitnim mjerama predviđenima u ovom članku, i kako bi se omogućila provjera točnosti rezultata koji se zasnivaju na upotrebi takvih algoritama. Na zahtjev, Agencija relevantnu dokumentaciju stavlja na raspolaganje zainteresiranim stranama, uključujući države članice.
6. Ako je osobne podatke koji se trebaju obrađivati za potrebe aktivnosti povezanih s regulatornom znanosti izravno pružila država članica, tijelo Unije, treća zemlja ili međunarodna organizacija, Agencija traži odobrenje tog pružatelja podataka, osim ako je pružatelj podataka dao svoje prethodno odobrenje za takvu obradu za potrebe

aktivnosti povezanih s regulatornom znanosti, općenito ili podložno posebnim uvjetima.

7. Obrada osobnih podataka na temelju ove Uredbe podliježe uredbama (EU) 2016/679 i (EU) 2018/1725, ovisno o slučaju.

Članak 170.

Evaluacija

1. Najkasnije [*Ured za publikacije, unijeti datum: pet godina nakon datuma početka primjene*], i svakih 10 godina nakon toga, Komisija naručuje evaluaciju ostvarenih rezultata Agencije u odnosu na njezine ciljeve, mandat, zadaće, upravljanje i lokacije u skladu sa smjericama Komisije.
2. U evaluaciji se posebno razmatraju eventualna potreba za izmjenom mandata Agencije i financijske posljedice takve izmjene.
3. Tijekom svake druge evaluacije ocjenjuju se rezultati koje je Agencija ostvarila u odnosu na svoje ciljeve, mandat, upravljanje i zadaće, uključujući i procjenu opravdanosti daljnjeg postojanja Agencije u odnosu na te ciljeve, mandat, upravljanje i zadaće. Ta ocjena obuhvaća i iskustvo stečeno primjenom postupaka utvrđenih u ovoj Uredbi i u poglavlju III. odjeljcima 4. i 5. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] na temelju informacija prikupljenih od država članica i koordinacijske skupine iz članka 37. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
4. Komisija o nalazima evaluacije izvješćuje Europski parlament, Vijeće i Upravni odbor. Nalazi evaluacije stavljaju se na raspolaganje javnosti
5. Do 10 godina nakon početka primjene Komisija ocjenjuje primjenu ove Uredbe i sastavlja izvješće o procjeni napretka u odnosu na ostvarenje ciljeva sadržanih u njoj, uključujući ocjenjivanje resursa potrebnih za provedbu ove Uredbe.

POGLAVLJE XII. OPĆE ODREDBE

Članak 171.

Sankcije na nacionalnoj razini

1. Države članice utvrđuju pravila o sankcijama koje se primjenjuju na kršenja ove Uredbe i poduzimaju sve potrebne mjere radi osiguranja njihove provedbe. Predviđene sankcije moraju biti djelotvorne, proporcionalne i odvraćajuće. Države članice bez odgode obavješćuju Komisiju o tim pravilima i tim mjerama te je bez odgode obavješćuju o svim naknadnim izmjenama koje na njih utječu.
2. Države članice odmah obavješćuju Komisiju o svim postupcima pokrenutima zbog povrede ove Uredbe.

Članak 172.

Sankcije na razini Unije

1. Komisija nositelju odobrenja za stavljanje u promet koje je izdano na temelju ove Uredbe može izreći financijske sankcije u obliku novčanih kazni ili periodičnih

penala ako ne ispunjava bilo koju od obveza utvrđenih u Prilogu II. u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet.

2. Komisija može, u mjeri u kojoj je to posebno predviđeno u delegiranim aktima iz stavka 10. točke (b), izreći financijske sankcije iz stavka 1. i pravnom subjektu ili pravnim subjektima koji nisu nositelj odobrenja za stavljanje u promet pod uvjetom da su ti subjekti dio istoga gospodarskog subjekta kao nositelj odobrenja za stavljanje u promet i pod uvjetom da su takvi drugi pravni subjekti:
 - (a) imali odlučujući utjecaj na nositelja odobrenja za stavljanje u promet; ili
 - (b) sudjelovali u takvom neispunjavanju obveze od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet ili su takvo neispunjavanje mogli spriječiti.
3. Ako Agencija ili nadležno tijelo države članice smatraju da nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije ispunio neku od obveza, kako je navedeno u stavku 1., od Komisije mogu tražiti da razmotri mogućnost izricanja financijskih sankcija u skladu s tim stavkom.
4. Pri odlučivanju o tome hoće li izreći financijsku sankciju i pri utvrđivanju njezina primjerenog iznosa Komisija se vodi načelima učinkovitosti, proporcionalnosti i odvratanja te prema potrebi u obzir uzima težinu i učinke neispunjavanja obveza.
5. Za potrebe stavka 1., Komisija u obzir uzima:
 - (a) svaki postupak zbog povrede koji je protiv istog nositelja odobrenja za stavljanje u promet pokrenula država članica na temelju iste pravne osnove i istih činjenica;
 - (b) sve sankcije, uključujući financijske sankcije, koje su već izrečene istom nositelju odobrenja za stavljanje u promet na temelju iste pravne osnove i istih činjenica.
6. Ako Komisija utvrdi da nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije ispunio svoje obveze, kako je navedeno u stavku 1., namjerno ili nepažnjom, može donijeti odluku kojom se izriče novčana kazna u iznosu od najviše 5 % prihoda u Uniji nositelja odobrenja za stavljanje u promet u poslovnoj godini koja prethodi datumu te odluke.

Ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet nastavi s neispunjavanjem svojih obveza iz stavka 1., Komisija može donijeti odluku kojom izriče periodične penale po danu u iznosu od najviše 2,5 % prosječnog dnevnog prihoda u Uniji nositelja odobrenja za stavljanje u promet u poslovnoj godini koja prethodi datumu te odluke.

Periodični penali mogu se izreći za razdoblje koje teče od datuma priopćenja relevantne odluke Komisije do okončanja neispunjavanja obveza od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet, kako je navedeno u stavku 1.
7. Pri provedbi istrage o neispunjavanju bilo koje od obveza iz stavka 1. Komisija može surađivati s nadležnim tijelima država članica i koristiti se izvorima koje je osigurala Agencija.
8. Ako Komisija donese odluku o izricanju financijske sankcije, objavljuje kratak sadržaj predmeta, uključujući imena uključenih nositelja odobrenja za stavljanje u promet te iznose izrečenih financijskih sankcija i razloge za njihovo izricanje, vodeći pritom računa o legitimnim interesima nositelja odobrenja za stavljanje u promet u pogledu zaštite njihovih poslovnih tajni.

9. Sud Europske unije ima neograničenu nadležnost za preispitivanje odluka Komisije kojima je izrekla financijske sankcije. Sud Europske unije može poništiti, smanjiti ili povećati novčanu kaznu ili periodične penale koje je izrekla Komisija.
10. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 175. radi dopune ove Uredbe utvrđivanjem:
 - (a) postupaka koje Komisija treba primjenjivati kod izricanja novčanih kazni ili periodičnih penala, uključujući pravila o pokretanju postupka, istražnim mjerama, pravu na obranu, pristupu dokumentaciji, pravnom zastupanju i povjerljivosti;
 - (b) dodatnih detaljnih pravila o izricanju financijskih sankcija od strane Komisije pravnim subjektima koji nisu nositelj odobrenja za stavljanje u promet;
 - (c) pravila o trajanju postupka i rokovima zastare;
 - (d) elemenata koje Komisija treba uzeti u obzir pri određivanju visine novčanih kazni ili periodičnih penala i njihovu izricanju, kao i uvjeta i načina njihove naplate.

POGLAVLJE XIII. DELEGIRANI I PROVEDBENI AKTI

Članak 173.

Stalni odbor za lijekove za humanu primjenu i postupak ispitivanja

1. Komisiji pomaže Stalni odbor za lijekove za humanu primjenu osnovan člankom 214. [revidirane Direktive 2001/83/EZ]. Navedeni odbor je odbor u smislu Uredbe (EU) br. 182/2011.
2. Pri upućivanju na ovaj stavak primjenjuje se članak 5. Uredbe (EU) br. 182/2011.
3. Kada se mišljenje odbora treba dobiti pisanim postupkom i upućuje se na ovaj stavak, navedeni postupak završava bez rezultata samo kada u roku za davanje mišljenja to odluči predsjednik odbora.
4. Stalni odbor za lijekove za humanu primjenu osigurava da njegov poslovnik bude prilagođen potrebi da lijekovi što prije postanu dostupni pacijentima.

Članak 174.

Provedbene mjere povezane s aktivnostima odobravanja i farmakovigilancijskim aktivnostima

1. Radi usklađivanja elektroničkih prijenosa predviđenih ovom Uredbom, Komisija može donijeti provedbene mjere koje obuhvaćaju format i sadržaj elektroničkih prijenosa od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

Te mjere uzimaju u obzir rad na međunarodnom usklađivanju koji se provodi u tom području te se, prema potrebi, revidiraju kako bi se uzeo u obzir tehnički i znanstveni napredak. Te se mjere donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2.
2. Radi usklađivanja provedbe farmakovigilancijskih aktivnosti utvrđenih ovom Uredbom, Komisija donosi provedbene mjere utvrđene u članku 214. [revidirane Direktive 2001/83/EZ] koje obuhvaćaju sljedeća područja:

- (a) sadržaj i održavanje glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu koji vodi nositelj odobrenja za stavljanje u promet;
- (b) minimalne zahtjeve za sustav kakvoće za provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti Agencije;
- (c) korištenje međunarodno dogovorene terminologije, formata i standarda za provođenje farmakovigilancijskih aktivnosti;
- (d) minimalne zahtjeve za praćenje podataka u bazi podataka Eudravigilance kako bi se ustanovilo postoje li novi rizici i jesu li se rizici promijenili;
- (e) format i sadržaj elektroničkog prijavljivanja sumnji na nuspojave od strane država članica i nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
- (f) format i sadržaj elektroničkih periodičkih izvješća o sigurnosti i planova upravljanja rizikom;
- (g) format protokola, sažetaka i završnih izvješća o studijama sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja.

Te mjere uzimaju u obzir rad na međunarodnom usklađivanju provedenom u području farmakovigilancije te se, prema potrebi, revidiraju kako bi se uzeo u obzir tehnički i znanstveni napredak. Te se mjere donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 173. stavka 2.

Članak 175.

Izvršavanje delegiranja ovlasti

1. Ovlast za donošenje delegiranih akata dodjeljuje se Komisiji podložno uvjetima utvrđenima u ovom članku.
2. Ovlast za donošenje delegiranih akata iz članka 3. stavka 5., članka 19. stavka 8., članka 21., članka 47. stavka 4., članka 49. stavka 2., članka 63. stavka 2., članka 67. stavka 4., članka 75. stavka 3., članka 81. stavka 4. i članka 172. stavka 10. dodjeljuje se Komisiji na razdoblje od pet godina počevši od [datum stupanja na snagu ove Uredbe]. Komisija izrađuje izvješće o delegiranju ovlasti najkasnije devet mjeseci prije kraja razdoblja od pet godina. Delegiranje ovlasti prešutno se produljuje za razdoblja jednakog trajanja, osim ako se Europski parlament ili Vijeće tom produljenju usprotive najkasnije tri mjeseca prije kraja svakog razdoblja.
3. Europski parlament ili Vijeće u svakom trenutku mogu opozvati delegiranje ovlasti iz članka 3. stavka 5., članka 19. stavka 8., članka 21., članka 47. stavka 4., članka 49. stavka 2., članka 63. stavka 2., članka 67. stavka 4., članka 75. stavka 3., članka 81. stavka 4. i članka 172. stavka 10. Odlukom o opozivu prekida se delegiranje ovlasti koje je u njoj navedeno. Opoziv počinje proizvoditi učinke sljedećeg dana od dana objave spomenute odluke u *Službenom listu Europske unije* ili na kasniji dan naveden u spomenutoj odluci. On ne utječe na valjanost delegiranih akata koji su već na snazi.
4. Prije donošenja delegiranog akta Komisija se savjetuje sa stručnjacima koje je imenovala svaka država članica u skladu s načelima utvrđenima u Međuinstitucijskom sporazumu o boljoj izradi zakonodavstva od 13. travnja 2016.
5. Čim donese delegirani akt, Komisija ga istodobno priopćuje Europskom parlamentu i Vijeću.

6. Delegirani akt donesen na temelju članka 21., članka 19. stavka 8., članka 47. stavka 4., članka 49. stavka 2. i članka 175. stupa na snagu samo ako ni Europski parlament ni Vijeće u roku od dva mjeseca od priopćenja tog akta Europskom parlamentu i Vijeću na njega ne podnesu nikakav prigovor ili ako su prije isteka tog roka i Europski parlament i Vijeće obavijestili Komisiju da neće podnijeti prigovore. Taj se rok produljuje za tri mjeseca na inicijativu Europskog parlamenta ili Vijeća.

POGLAVLJE XIV. IZMJENE DRUGIH PRAVNIH AKATA

Članak 176.

Izmjene Uredbe (EZ) br. 1394/2007

Uredba (EZ) br. 1394/2007 mijenja se kako slijedi:

1. članci 8., 17. i od 20. do 23. brišu se;
2. u članku 9. stavku 3. četvrti podstavak zamjenjuje se sljedećim:

„Ako zahtjev ne uključuje rezultate ocjenjivanja, Agencija od prijavljenog tijela, utvrđenog zajedno s podnositeljem zahtjeva, traži mišljenje o sukladnosti dijela medicinskog proizvoda s Prilogom I. Uredbi (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća*, osim ako Odbor za lijekove za humanu primjenu, prema savjetu svojih stručnjaka za medicinske proizvode, odluči da sudjelovanje prijavljenog tijela nije potrebno.

*Uredba (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o medicinskim proizvodima, o izmjeni Direktive 2001/83/EZ, Uredbe (EZ) br. 178/2002 i Uredbe (EZ) br. 1223/2009 te o stavljanju izvan snage direktiva Vijeća 90/385/EEZ i 93/42/EEZ (SL L 117, 5.5.2017., str. 1.).”

Članak 177.

Izmjene Uredbe (EU) br. 536/2014

Uredba (EU) br. 536/2014 mijenja se kako slijedi:

1. umeće se sljedeći članak 5.a:

„Članak 5.a

Procjena rizika za okoliš za ispitivane lijekove za humanu primjenu koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje

1. Ako se zahtjev u skladu s člankom 5. ove Uredbe odnosi na klinička ispitivanja s ispitivanim lijekovima za humanu primjenu koji sadržavaju ili se sastoje od genetski modificiranih organizama (GMO) u smislu članka 2. Direktive 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća*, naručitelj ispitivanja podnosi procjenu rizika za okoliš na portalu EU-a (CTIS).
2. Procjena rizika za okoliš iz stavka 1. provodi se u skladu s načelima utvrđenima u Prilogu II. Direktivi 2001/18/EZ i znanstvenim smjernicama koje je razvila Agencija u koordinaciji s nadležnim tijelima država članica, koja su za tu svrhu uspostavljena u skladu s Direktivom 2001/18/EZ i delegiranim aktom iz stavka 8.

3. Članci od 6. do 11. Direktive 2001/18/EZ ne primjenjuju se na ispitivane lijekove za humanu primjenu koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje.
4. Odbor za lijekove za humanu primjenu ocjenjuje procjenu rizika za okoliš iz stavka 1. u obliku znanstvenog mišljenja. Odbor za lijekove za humanu primjenu svoje mišljenje dostavlja nadležnom tijelu države članice izvjestiteljice u roku od 45 dana od datuma potvrđivanja iz članka 5. stavka 3. Prema potrebi, mišljenje sadržava mjere za ublažavanje rizika. Naručitelj ispitivanja državi članici izvjestiteljici i dotičnim državama članicama dostavlja dokaze da će se te mjere provesti.
5. Odbor za lijekove za humanu primjenu iz opravdanih razloga od naručitelja ispitivanja može preko portala EU-a (CTIS) zatražiti dodatne informacije u vezi s procjenom iz stavka 1., koje se dostavljaju samo u roku iz stavka 5.
6. Za dobivanje dodatnih informacija iz stavka 6. i njihovu ocjenu Agencija može produlji rok iz stavka 5. za najviše 31 dan. Naručitelj ispitivanja tražene dodatne informacije dostavlja u roku koji je odredila Agencija. Ako naručitelj ispitivanja dodatne informacije ne dostavi u roku koji je odredila Agencija, smatra se da je zahtjev iz stavka 1. prestao važiti u svim dotičnim državama članicama.
7. Ako je riječ o lijekovima koji su prvi u klasi ili ako se pojavi novo pitanje tijekom ocjene dostavljene procjene rizika za okoliš iz stavka 1., Agencija se savjetuje s tijelima koja su države članice uspostavile u skladu s Direktivom 2001/18/EZ ili Direktivom 2009/41/EZ Europskog parlamenta i Vijeća**. Ako je potrebno savjetovanje, kao potporu procjeni rizika za okoliš prema potrebi bi trebalo uključiti tehničku dokumentaciju u kojoj su dovoljno detaljno obuhvaćene informacije navedene u Prilogu III. Direktivi 2001/18/EZ.
8. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranog akta u skladu s člankom 89. radi izmjene priloga ovoj Uredbi kako bi se utvrdio postupak za podnošenje i usklađenu ocjenu procjene rizika za okoliš za ispitivane lijekove koji sadržavaju GMO-e ili se od njih sastoje, kako je utvrđeno u stavcima od 1. do 8.

U delegiranom aktu iz prvog podstavka utvrđuje se da je procjena rizika za okoliš neovisni dio zahtjeva.

U delegiranom aktu iz prvog podstavka navodi se sadržaj procjene rizika za okoliš uzimajući u obzir zajedničke obrasce zahtjeva i dokumente o dobroj praksi za genetski modificirane ljudske stanice i adeno-pridružene virusne vektore koje je objavila Agencija.

Delegirani akt iz prvog podstavka sadržava odredbu o ažuriranju zahtjeva za procjenu rizika za okoliš za ispitivane lijekove koji sadržavaju GMO-e ili se od njih sastoje u skladu sa znanstvenim razvojem i izmjenama (Direktive 2001/18/EZ).”;

* Direktiva 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. o namjernom uvođenju u okoliš genetski modificiranih organizama i o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 90/220/EEZ – Deklaracija Komisije (SL L 106, 17.4.2001., str. 1.).

** Direktiva 2009/41/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o ograničenoj uporabi genetski modificiranih mikroorganizama (preinačena) (SL L 125, 21.5.2009., str. 75.).”;

2. u članku 25. stavku 1. točka (d) zamjenjuje se sljedećim:

„(d) mjerama za zaštitu ispitanika, trećih osoba i okoliša;”;

(3) Članak 26. zamjenjuje se sljedećim:

„Članak 26.

Jezični uvjeti

Jezik dokumentacije u vezi sa zahtjevom ili njezinih dijelova određuje dotična država članica.

Procjena rizika za okoliš po mogućnosti se sastavlja na engleskom jeziku.

Prilikom primjene prvog podstavka, države članice za dokumentaciju koja nije upućena ispitaniku razmatraju prihvaćanje jezika koji je općenito razumljiv u području medicine.”;

4. u članku 37. stavku 4. iza prvog podstavka umeće se sljedeći podstavak:

U slučaju kliničkog ispitivanja koje uključuje primjenu lijeka kod pedijatrijske populacije rok iz prvog podstavka za predaju sažetka rezultata kliničkog ispitivanja u bazu podataka EU-a iznosi šest mjeseci.”;

5. u članku 61. stavku 2. točka (a) zamjenjuje se sljedećim:

„(a) za proizvodnju ili uvoz ima na raspolaganju odgovarajući prostor, tehničku opremu i prostore za kontrolu u skladu sa zahtjevima utvrđenima u ovoj Uredbi i, prema potrebi, u slučaju ispitivanih lijekova koji sadržavaju GMO-e ili se od njih sastoje, u skladu s Direktivom 2009/41/EZ;”;

6. u članku 66. stavku 1. točka (c) zamjenjuje se sljedećim:

(c) informacije kojima se identificira lijek, uključujući, prema potrebi, napomenu: „Ovaj ispitivani lijek sadržava genetski modificirane organizme;”;

7. u članku 76. stavak 1. zamjenjuje se sljedećim:

„1. Države članice osiguravaju da su uspostavljeni sustavi za naknadu bilo kakve štete koju je pretrpio ispitanik kao posljedica sudjelovanja u kliničkom ispitivanju ili koja je nastala trećim osobama ili u okolišu tijekom takvog ispitivanja koje je provedeno na njihovu državnom području, i to u obliku osiguranja, jamstva ili sličnog mehanizma koji je istovjetan s obzirom na svoju svrhu te koji je primjeren prirodi i opsegu rizika.”;

8. Članak 89. zamjenjuje se sljedećim:

„Članak 89.

Izvršavanje delegiranja ovlasti

1. Ovlast za donošenje delegiranih akata dodjeljuje se Komisiji podložno uvjetima utvrđenima u ovom članku.
2. Ovlast za donošenje delegiranih akata iz članaka 5.a, 27., 39. i 45., članka 63. stavka 1. i članka 70. dodjeljuje se Komisiji na razdoblje od pet godina počevši od datuma iz članka 99. drugog stavka. Komisija izrađuje izvješće o

delegiranim ovlastima najkasnije devet mjeseci prije kraja razdoblja od pet godina. Delegiranje ovlasti prešutno se produljuje za razdoblja jednakog trajanja, osim ako se Europski parlament ili Vijeće tom produljenju usprotive najkasnije tri mjeseca prije kraja svakog razdoblja.

3. Europski parlament ili Vijeće u svakom trenutku mogu opozvati delegiranje ovlasti iz članaka 5.a, 27., 39., 45., članka 63. stavka 1. i članka 70. Odlukom o opozivu prekida se delegiranje ovlasti koje je u njoj navedeno. Opoziv počinje proizvoditi učinke sljedećeg dana od dana objave spomenute odluke u *Službenom listu Europske unije* ili na kasniji dan naveden u spomenutoj odluci. On ne utječe na valjanost delegiranih akata koji su već na snazi.
 4. Prije donošenja delegiranog akta Komisija se savjetuje sa stručnjacima koje je imenovala svaka država članica u skladu s načelima utvrđenima u Međuinstitucijskom sporazumu o boljoj izradi zakonodavstva od 13. travnja 2016.
 5. Čim donese delegirani akt, Komisija ga istodobno priopćuje Europskom parlamentu i Vijeću.
 6. Delegirani akt donesen na temelju članaka 5.a, 27., 39., 45., članka 63. stavka 1. i članka 70. stupa na snagu samo ako ni Europski parlament ni Vijeće u roku od dva mjeseca od priopćenja tog akta Europskom parlamentu i Vijeću na njega ne podnesu nikakav prigovor ili ako su prije isteka tog roka i Europski parlament i Vijeće obavijestili Komisiju da neće podnijeti prigovore. Taj se rok produljuje za dva mjeseca na inicijativu Europskog parlamenta ili Vijeća.”;
9. Članak 91. zamjenjuje se sljedećim:

„Članak 91.

Veza s drugim pravnim aktima Unije

„Ovom se Uredbom ne dovodi u pitanje Direktiva Vijeća 97/43/Euratom⁵², Direktiva Vijeća 96/29/Euratom⁵³, Direktiva 2004/23/EZ Europskog parlamenta i Vijeća⁵⁴, Direktiva 2002/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća⁵⁵ i Direktiva 2010/53/EU Europskog parlamenta i Vijeća⁵⁶.

U kontekstu inspekcija iz članka 52. stavka 5. [revidirane Uredbe 726/2004] i članka 78. ove Uredbe, kriteriji utvrđeni u Prilogu III. [revidirane Uredbe 726/2004] primjenjuju se *mutatis mutandis*.”

⁵² Direktiva Vijeća 97/43/Euratom od 30. lipnja 1997. o zaštiti zdravlja pojedinaca od opasnosti od ionizirajućeg zračenja u vezi s medicinskim izlaganjem i o stavljanju izvan snage Direktive 84/466/Euratom (SL L 180, 9.7.1997., str. 22.).

⁵³ Direktiva Vijeća 96/29/Euratom od 13. svibnja 1996. o utvrđivanju osnovnih sigurnosnih normi za zaštitu zdravlja radnika i stanovništva od opasnosti od ionizirajućeg zračenja (SL L 159, 29.6.1996., str. 1.).

⁵⁴ Direktiva 2004/23/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju standarda kvalitete i sigurnosti za postupke darivanja, prikupljanja, testiranja, obrade, čuvanja, skladištenja i distribucije tkiva i stanica (SL L 102, 7.4.2004., str. 48.).

⁵⁵ Direktiva 2002/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 27. siječnja 2003. o utvrđivanju standarda kvalitete i sigurnosti za prikupljanje, ispitivanje, preradu, čuvanje i promet ljudske krvi i krvnih sastojaka i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ (SL L 033, 8.2.2003., str. 30.).

⁵⁶ Direktiva 2010/53/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 7. srpnja 2010. o standardima kvalitete i sigurnosti ljudskih organa namijenjenih transplantaciji (SL L 207, 6.8.2010., str. 14.).

Članak 178.

Izmjene Uredbe (EU) 2022/123

Uredba (EU) 2022/123 mijenja se kako slijedi:

1. u članku 18. dodaje se sljedeći stavak 7.:

„7. Ako je upućen zahtjev u skladu s člankom 18. stavkom 3. uredbe (EU) 2022/123 i postoji zahtjev za privremeno odobrenje za hitno stavljanje u promet za dotični lijek u skladu s člankom 30. Uredbe [*Ured za publikacije, unijeti broj ove Uredbe*]*, prednost ima postupak pokrenut na temelju te uredbe.”

* [*Ured za publikacije, unijeti puni naziv te uredbe i upućivanje na SL*]
2. članci 33. i 34. brišu se.

POGLAVLJE XV. ZAVRŠNE ODREDBE

Članak 179.

Stavljanje izvan snage

1. Uredbe (EZ) br. 141/2000, (EZ) br. 726/2004 i (EZ) br. 1901/2006 stavlja se izvan snage.

Upućivanja na uredbe stavljene izvan snage smatraju se upućivanjima na ovu Uredbu i čitaju se u skladu s korelacijskom tablicom iz Priloga V.
2. Provedbena uredba Komisije (EU) br. 198/2013⁵⁷ stavlja se izvan snage.

Članak 180.

Prijelazne odredbe

1. Odredbe članka 117. ove Uredbe primjenjuju se i na odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu izdana u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 i u skladu s Direktivom 2001/83/EZ prije [*Ured za publikacije, unijeti datum: datum početka primjene ove Uredbe*].
2. Postupci u vezi sa zahtjevima za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu koji su potvrđeni, u skladu s člankom 5. Uredbe (EZ) br. 726/2004, prije [*Ured za publikacije, unijeti datum: datum početka primjene ove Uredbe*] i koji su bili u tijeku [*Ured za publikacije, unijeti datum: dan prije datuma početka primjene ove Uredbe*] završavaju se u skladu s člankom 10. Uredbe (EZ) br.726/2004.
3. Postupci u vezi s obvezom provođenja studija nakon izdavanja odobrenja koje su pokrenute u skladu s člankom 10.a Uredbe (EZ) br. 726/2004 prije [*Ured za publikacije, unijeti datum: datum početka primjene ove Uredbe*] i koji su bili u tijeku [*Ured za publikacije, unijeti datum: dan prije datuma početka primjene ove Uredbe*] završavaju se u skladu s člankom 20. ove Uredbe.

⁵⁷ Provedbena uredba Komisije (EU) br. 198/2013 od 7. ožujka 2013. o izboru simbola radi označivanja lijekova za humanu primjenu koji su podložni daljnjem praćenju (SL L 65, 8.3.2013., str. 17.).

4. Odstupajući od toga, razdoblja regulatorne zaštite iz članka 29. ne primjenjuju se na referentne lijekove za koje je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesen prije [*Ured za publikacije, unijeti datum početka primjene ove Uredbe*]. Na njih se i dalje primjenjuje članak 14. stavak 11. Uredbe (EZ) br. 726/2004.
5. Za statute lijeka za rijetke bolesti odobrene prije [*Ured za publikacije, unijeti datum početka primjene ove Uredbe*] koji su uneseni u registar lijekova za rijetke bolesti Zajednice i nisu uklonjeni iz njega u skladu s člankom 5. stavkom 8. odnosno stavkom 12. Uredbe (EZ) br. 141/2000 i za koje nije izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 7. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 141/2000 koje odgovara dodjeli statusa lijeka za rijetke bolesti smatra se da su u skladu s ovom Uredbom te se unose u registar lijekova kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti.
6. Statusi lijeka za rijetke bolesti odobreni prije [*Ured za publikacije, unijeti datum početka primjene ove Uredbe*] koji su uklonjeni iz registra lijekova za rijetke bolesti Zajednice u skladu s člankom 5. stavkom 12. Uredbe (EZ) br. 141/2000 ili za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 7. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 141/2000 ne smatraju se statusima lijeka za rijetke bolesti i ne unose se u registar lijekova kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti.
7. Sedmogodišnje razdoblje valjanosti statusa lijeka za rijetke bolesti iz članka 66. ove Uredbe odobrenog prije [*Ured za publikacije, unijeti datum početka primjene ove Uredbe*], koji je unesen u registar lijekova za rijetke bolesti Zajednice i nije uklonjen iz njega u skladu s člankom 5. stavkom 8. odnosno stavkom 12. Uredbe (EZ) br. 141/2000 i za koji nije izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 7. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 141/2000 koje odgovara dodjeli statusa lijeka za rijetke bolesti počinje teći od [*Ured za publikacije, unijeti datum početka primjene ove Uredbe*].
8. Postupci u vezi s dodjeljivanjem statusa lijeka za rijetke bolesti koji su pokrenuti u skladu s člankom 5. stavcima 1., 11. ili 12. Uredbe (EZ) br. 141/2000 prije [*Ured za publikacije, unijeti datum početka primjene ove Uredbe*] i koji su bili u tijeku [*Ured za publikacije, unijeti datum: dan prije datuma početka primjene*] završavaju se u skladu s člankom 5. stavcima 1., 11. ili 12. Uredbe (EZ) br. 141/2000 kako se primjenjivala [*Ured za publikacije, unijeti datum: dan prije datuma početka primjene*].
9. Ako je plan pedijatrijskog istraživanja, izuzeće ili odgoda odobren u skladu s Uredbom (EZ) br. 1901/2006 prije [*Ured za publikacije, unijeti datum početka primjene ove Uredbe*], smatra se da je u skladu s ovom Uredbom.
Postupci u vezi s zahtjevom za plan pedijatrijskog istraživanja, izuzeće ili odgodu koji je podnesen prije [datum početka primjene] završavaju se u skladu s Uredbom (EZ) br. 1901/2006.
10. Uredbe (EZ) br. 2141/96, (EZ) br. 2049/2005, (EZ) br. 507/2006 i (EZ) br. 658/2007 ostaju na snazi i nastavljaju se primjenjivati ako se i dok se ne stave izvan snage.
11. Uredba (EZ) br. 1234/2008 nastavlja se primjenjivati ako se i dok se ne stavi izvan snage u pogledu lijekova za humanu primjenu koji su obuhvaćeni Uredbom (EZ) br. 726/2004 i Direktivom 2001/83/EZ i koji nisu isključeni iz područja primjene Uredbe (EZ) br. 1234/2008 na temelju članka 23.b stavaka 4. i 5. Direktive 2001/83/EZ.

12. Uredba Komisije (EZ) br. 847/2000⁵⁸ nastavlja se primjenjivati ako se i dok se ne stavi izvan snage u pogledu lijekova za rijetke bolesti koji su obuhvaćeni ovom Uredbom.
13. Odstupajući od članka [Trajanje primjene poglavlja III.], vaučeri odobreni do [Ured za publikacije, unijeti datum: 15 godina od datuma stupanja na snagu ove Uredbe] ili do datuma do kojeg je Komisija odobrila ukupno 10 vaučera u skladu s poglavljem III., ovisno o tome koji datum nastupi ranije, i dalje su valjani u skladu s uvjetima utvrđenima u poglavlju III.

Članak 181.

Stupanje na snagu

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

Primjenjuje se od [Ured za publikacije, unijeti datum: 18 mjeseci nakon njezina stupanja na snagu. Taj datum treba biti identičan datumu početka primjene Direktive].

Međutim, članak 67. primjenjuje se od [Ured za publikacije, unijeti datum: 2 godine od datuma donošenja/stupanja na snagu/početka primjene ove Uredbe].

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u državama članicama u skladu s Ugovorima.

Sastavljeno u Bruxellesu,

*Za Europski parlament
Predsjednica*

*Za Vijeće
Predsjednik*

⁵⁸ Uredba Komisije (EZ) br. 847/2000 od 27. travnja 2000. o utvrđivanju odredbi za provedbu kriterija za uvrštenje lijeka u skupinu lijekova za rijetke bolesti te definicije pojmova sličan lijek i klinička superiornost (SL L 103, 28.4.2000., str. 5.).

ZAKONODAVNI FINANCIJSKI IZVJEŠTAJ

1. OKVIR PRIJEDLOGA/INICIJATIVE

1.1. Naslov prijedloga/inicijative

1.2. Predmetna područja politike

1.3. Prijedlog/inicijativa odnosi se na:

1.4. Ciljevi

1.4.1. Opći ciljevi

1.4.2. Specifični ciljevi

1.4.3. Očekivani rezultati i učinak

1.4.4. Pokazatelji uspješnosti

1.5. Osnova prijedloga/inicijative

1.5.1. Zahtjevi koje treba ispuniti u kratkoročnom ili dugoročnom razdoblju, uključujući detaljan vremenski plan provedbe inicijative

1.5.2. Dodana vrijednost sudjelovanja Unije (može proizlaziti iz različitih čimbenika, npr. prednosti koordinacije, pravne sigurnosti, veće djelotvornosti ili komplementarnosti). Za potrebe ove točke „dodana vrijednost sudjelovanja Unije” je vrijednost koja proizlazi iz intervencije Unije i koja predstavlja dodatnu vrijednost u odnosu na vrijednost koju bi države članice inače ostvarile same.

1.5.3. Pouke iz prijašnjih sličnih iskustava

1.5.4. Usklađenost s višegodišnjim financijskim okvirom i moguće sinergije s drugim prikladnim instrumentima

1.5.5. Ocjena različitih dostupnih mogućnosti financiranja, uključujući mogućnost preraspodjele

1.6. Trajanje i financijski učinak prijedloga/inicijative

1.7. Predviđeni načini upravljanja

2. MJERE UPRAVLJANJA

2.1. Pravila praćenja i izvješćivanja

2.2. Sustavi upravljanja i kontrole

2.2.1. Obrazloženje načina upravljanja, mehanizama provedbe financiranja, načina plaćanja i predložene strategije kontrole

2.2.2. Informacije o utvrđenim rizicima i uspostavljenim sustavima unutarnje kontrole za ublažavanje rizika

2.2.3. Procjena i obrazloženje troškovne učinkovitosti kontrola (omjer troškova kontrole i vrijednosti sredstava kojima se upravlja) i procjena očekivane razine rizika od pogreške (pri plaćanju i pri zaključenju)

2.3. Mjere za sprečavanje prijevara i nepravilnosti

3. PROCIJENJENI FINANCIJSKI UČINAK PRIJEDLOGA/INICIJATIVE

3.1. Naslovi višegodišnjeg financijskog okvira i proračunske linije rashoda na koje prijedlog/inicijativa ima učinak

3.2. Procijenjeni financijski učinak prijedloga na odobrena sredstva

3.2.1. Sažetak procijenjenog učinka na odobrena sredstva za poslovanje

3.2.2. Procijenjeni rezultati financirani odobrenim sredstvima za poslovanje

3.2.3. Sažetak procijenjenog učinka na administrativna odobrena sredstva

3.2.4. Usklađenost s aktualnim višegodišnjim financijskim okvirom

3.2.5. Doprinos trećih strana

3.3. Procijenjeni učinak na prihode

ZAKONODAVNI FINACIJSKI IZVJEŠTAJ

1. OKVIR PRIJEDLOGA/INICIJATIVE

1.1. Naslov prijedloga/inicijative

Prijedlog revizije

Uredbe (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća o utvrđivanju postupaka Unije za odobravanje primjene i nadzor nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj medicini te uspostavi Europske agencije za lijekove i

Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu i

Uredbe (EZ) br. 141/2000 Europskog parlamenta i Vijeća o lijekovima za rijetke bolesti i

Uredbe (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu¹.

1.2. Predmetna područja politike

Naslov 2.: Kohezija, otpornost i vrijednosti

Aktivnost: zdravlje

1.3. Prijedlog/inicijativa odnosi se na:

novo djelovanje

novo djelovanje nakon pilot-projekta/pripremnog djelovanja²

produženje postojećeg djelovanja

a spajanje ili preusmjeravanje jednog ili više djelovanja u drugo/novo djelovanje

¹ Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i izmjeni Uredbe (EEZ) br. 1768/92, Direktive 2001/20/EZ, Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 378, 27.12.2006., str. 1.).

² Kako je navedeno u članku 58. stavku 2. točkama (a) ili (b) Financijske uredbe.

1.4. Ciljevi

1.4.1. Opći ciljevi

Opći je cilj revizije zajamčiti visoku razinu javnog zdravlja osiguravanjem kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova za pacijente u EU-u te usklađivanjem unutarnjeg tržišta.

1.4.2. Specifični ciljevi

Specifični ciljevi

1. Promicanje inovacija, posebno u području nezadovoljenih medicinskih potreba, uključujući za pacijente s rijetkim bolestima i djecu.
2. Stvaranje uravnoteženog sustava za farmaceutske proizvode u EU-u kojim se promiče cjenovna pristupačnost za zdravstvene sustave i istodobno nagrađuju inovacije.
3. Osiguravanje pristupa inovativnim i dokazanim lijekovima za pacijente, s posebnim naglaskom na poboljšanje sigurnosti opskrbe u cijelom EU-u.
4. Smanjivanje utjecaja životnog ciklusa farmaceutskih proizvoda na okoliš.
5. Smanjivanje regulatornog opterećenja i osiguravanje fleksibilnog regulatornog okvira.

1.4.3. Očekivani rezultati i učinak

Navesti očekivane učinke prijedloga/inicijative na ciljane korisnike/skupine.

Inicijativa se temelji na visokoj razini zaštite javnog zdravlja i postignutom usklađenju u području odobravanja lijekova kako bi pacijenti u cijelom EU-u imali pravodoban i pravedan pristup lijekovima te kako bi se osigurala pouzdana opskrba lijekovima koji su im potrebni. Dodatnim obvezama i poticajima trebalo bi osigurati da djeca i pacijenti koji boluju od rijetkih bolesti imaju pristup visokokvalitetnim lijekovima te sigurnim i učinkovitim terapijama za zadovoljenje njihovih posebnih medicinskih potreba.

Globalnu konkurentnost i inovacijsku moć sektora trebalo bi poduprijeti uspostavljanjem ravnoteže između davanja poticaja za inovacije, uključujući za nezadovoljene medicinske potrebe, i mjera za pristup i cjenovnu pristupačnost, te pojednostavnjenjem i prilagođavanjem budućim promjenama s pomoću okvira koji se prilagođava znanstvenim i tehnološkim promjenama i ekološki je održiv.

1.4.4. Pokazatelji uspješnosti

Navesti pokazatelje za praćenje napretka i postignuća

Sljedeći ključni pokazatelji kontinuirano i sustavno će generirati informacije o provedbi i uspješnosti.

Za promicanje inovacija radi odgovora na nezadovoljene medicinske potrebe:

- broj odobrenih lijekova kojima se odgovara na nezadovoljene medicinske potrebe ili velike nezadovoljene medicinske potrebe,
- broj odobrenih novih antibiotika.

Za poboljšanje pristupa pacijenata:

- prosječno vrijeme od izdavanja odobrenja do stavljanja na tržište za novoodobrene lijekove,
- broj država članica u kojima su novi lijekovi stavljeni na tržište u roku od dvije godine od odobrenja,
- broj nestašica lijekova koje su prijavile države članice.

Za učinak na okoliš:

- prisutnost ostataka lijekova u okolišu.

Za fleksibilan i privlačan regulatorni sustav:

- broj odobrenih lijekova s novom djelatnom tvari,
- prosječno vrijeme ocjene novoodobrenih inovativnih lijekova.

1.5. Osnova prijedloga/inicijative

1.5.1. *Zahtjevi koje treba ispuniti u kratkoročnom ili dugoročnom razdoblju, uključujući detaljan vremenski plan provedbe inicijative*

Nakon stupanja na snagu Uredbe Agencija bi trebala uspostaviti okvir koji će se upotrebljavati za jačanje regulatorne potpore i ubrzano ocjenjivanje, za uklanjanje nestašica lijekova i problema u lancu opskrbe te za jačanje procjene rizika za okoliš u okviru odobrenja za stavljanje u promet.

Kad je riječ o pojačanoj regulatornoj potpori, Agencija će u roku od šest mjeseci od donošenja uspostaviti koordinacijski mehanizam kako bi se omogućilo usporedno znanstveno savjetovanje s tijelima za procjenu zdravstvenih tehnologija i regulatornim tijelima za medicinske proizvode. Agencija će u istom razdoblju osnovati akademski ured, odnosno tajništvo za potporu neprofitnim subjektima u

obliku besplatnog ranog znanstvenog savjeta. Nadalje, Agencija će osnovati inspektorat EU-a koji će djelovati u okviru Agencije s ciljem jačanja inspeksijskih kapaciteta mreže i odgovora na izvanredne situacije, slično onome što je bilo potrebno tijekom pandemije.

Kako bi se uklonile nestašice lijekova, Agencija će povećati kapacitete za praćenje i upravljanje svim nestašicama, s posebno kritičnim nestašicama, te će povećati kapacitete EMA-e za poboljšanje dostupnosti kritičnih lijekova. Time će se omogućiti odgovarajuća dostupnost i pristup lijekovima, što može imati velik učinak na javno zdravlje.

Agencija će proširiti i svoje kapacitete za potporu poboljšanju procjena rizika za okoliš.

- 1.5.2. *Dodana vrijednost sudjelovanja Unije (može proizlaziti iz različitih čimbenika, npr. prednosti koordinacije, pravne sigurnosti, veće djelotvornosti ili komplementarnosti). Za potrebe ove točke „dodana vrijednost sudjelovanja Unije” je vrijednost koja proizlazi iz intervencije Unije i koja predstavlja dodatnu vrijednost u odnosu na vrijednost koju bi države članice inače ostvarile same.*

Razlozi za djelovanje na europskoj razini (ex ante): Osiguravanje pristupa lijekovima jasan je interes javnog zdravlja u EU-u. Trenutačna razina usklađenosti pokazuje da se odobravanje lijekova može djelotvorno regulirati na razini EU-a. Nekoordinirane mjere država članica mogu dovesti do narušavanja tržišnog natjecanja i prepreka trgovini unutar Unije za proizvode koji su relevantni za cijeli EU. U inicijativi se poštuje isključiva nadležnost država članica u području zdravstvenih usluga te pri određivanju cijena i naknadi troškova lijekova.

Očekivana dodana vrijednost Unije (ex post)

Trenutačno ne postoji intervencija Unije za povećanje pristupa pacijenata novoodobrenim lijekovima, a među državama članicama postoje znatne razlike u pogledu pristupa, pri čemu su manja tržišta u nepovoljnijem položaju. Intervencija Unije oslanjat će se na kombiniranu tržišnu moć EU-a u poticanju poduzeća da služe svim državama članicama na pravodoban način.

Većina odobrenih inovativnih lijekova odobrava se centraliziranim postupkom na razini Unije. Stoga, jačanje regulatorne potpore ne samo da je djelotvornije na razini EU-a nego na razini država članica, već je vjerojatno i jedina izvediva opcija.

Koordinirani odgovor na razini Unije u pogledu praćenja i ublažavanja rizika od nestašica može pomoći da se izbjegnu postupci kao što je nekoordinirano stvaranje zaliha te istodobno imati pozitivan učinak na javno zdravlje i osigurati neometano funkcioniranje jedinstvenog tržišta.

Opasnosti za okoliš ne poznaju granice, stoga za ublažavanje rizika za okoliš koji su posljedica proizvodnje, uporabe i odlaganja lijekova može biti učinkovito samo koordinirano i standardizirano djelovanje na razini EU-a.

1.5.3. Pouke iz prijašnjih sličnih iskustava

Zakonodavstvo EU-a o farmaceutskim proizvodima potječe još iz 1961. kada su donesena prva zajednička pravila EU-a o odobravanju lijekova. Donošenje pravnog okvira u velikoj je mjeri potaknuto odlučnošću da se spriječi ponavljanje katastrofe uzrokovane lijekom talidomidom krajem 1950-ih kada je tisuće djece rođeno s deformacijama udova zbog toga što su njihove majke tijekom trudnoće uzimale taj lijek. To iskustvo, koje je potreslo tijela nadležna za javno zdravlje i opću javnost, jasno je pokazalo da se radi zaštite javnog zdravlja nijedan lijek više ne smije staviti u promet bez prethodnog odobrenja.

Otada je na temelju tog načela razvijen velik broj zakonodavnih akata, uz postupno usklađivanje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i praćenje nakon stavljanja u promet, koji se provode na cijelom Europskom gospodarskom prostoru (EGP).

Osim sigurnosti i usklađenih pravila za lijekove koja omogućuju jedinstveno tržište, uvedeni su poticaji za potporu inovacijama. Poticaji namijenjeni lijekovima za rijetke bolesti i lijekovima za djecu potaknuli su istraživanje i inovacije u tim područjima, što je dovelo do znanstvenih otkrića i novih proizvoda kojima se spašavaju životi.

Obveze i poticaji pokazali su se u velikoj mjeri djelotvornima, a iskustva stečena u njihovoj primjeni potaknula su aktualnu reviziju. Revizija i prilagodba postojećih i uvođenje novih obveza i poticaja doprinijet će ostvarivanju novih i ponavljajućih ciljeva:

- promicanje inovacija i odgovor na nezadovoljene medicinske potrebe,
- osiguravanje pristupa cjenovno pristupačnim lijekovima,
- jačanje sigurnosti opskrbe lijekovima,
- smanjenje utjecaja lijekova na okoliš,
- smanjenje regulatornog opterećenja i osiguravanje fleksibilnog regulatornog okvira otpornog na buduće promjene.

1.5.4. Usklađenost s višegodišnjim financijskim okvirom i moguće sinergije s drugim prikladnim instrumentima

Agencija bi trebala promicati sinergiju i surađivati s drugim tijelima Unije, kao što su Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti (ECDC) i Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA), te iskoristiti sve prednosti programa „EU za zdravlje” i drugih programa EU-a iz kojih se financiraju djelovanja u području javnog zdravlja te osigurati sukladnost s tim programima.

1.5.5. Ocjena različitih dostupnih mogućnosti financiranja, uključujući mogućnost preraspodjele

Ukupni učinak revizije zakonodavstva o lijekovima na proračun iznosi 17,8 milijuna EUR za razdoblje 2024. – 2027. (bez troškova za osoblje koje se financira iz naknada). Tim će se iznosom pokriti troškovi razvoja i održavanja registra podataka iz studija procjene rizika za okoliš, aktivnosti povezane s upravljanjem nestašicama i sigurnošću opskrbe, razvoj novog informatičkog modula za inspekcije

decentralizirane proizvodnje u trećim zemljama, razvoj i održavanje Unijina registra lijekova kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti i potpora neprofitnim subjektima. Većina tih proračunskih potreba pokrit će se naknadama EMA-e, stoga učinak na proračun EU-a iznosi 4,4 milijuna EUR. Iznos od 4,4 milijuna EUR, koji će dovesti do povećanja godišnje subvencije EMA-e za tekuće razdoblje VFO-a interno će se preraspodijeliti unutar naslova 2.b, odgovarajućim smanjenjem proračunske omotnice za program „EU za zdravlje” u godinama 2026. i 2027.

1.6. Trajanje i financijski učinak prijedloga/inicijative

Ograničeno trajanje

- na snazi od [DD/MM]GGGG do [DD/MM]GGGG
- financijski učinak od GGGG do GGGG za odobrena sredstva za preuzimanje obveza i od GGGG do GGGG za odobrena sredstva za plaćanje

Neograničeno trajanje

- provedba s početnim razdobljem od 2023. do 2024.
- nakon čega slijedi redovna provedba.

1.7. Predviđeni načini upravljanja³

Izravno upravljanje koje provodi Komisija

- putem svojih službi, uključujući osoblje u delegacijama Unije
- putem izvršnih agencija

Podijeljeno upravljanje s državama članicama

Neizravno upravljanje povjerenjem zadaća izvršenja proračuna:

- trećim zemljama ili tijelima koja su one odredile
- međunarodnim organizacijama i njihovim agencijama (navesti)
- EIB-u i Europskom investicijskom fondu
- tijelima iz članaka 70. i 71. Financijske uredbe
- tijelima javnog prava
- tijelima uređenima privatnim pravom koja pružaju javne usluge, u mjeri u kojoj daju odgovarajuća financijska jamstva

³

Informacije o načinima upravljanja i upućivanja na Financijsku uredbu dostupni su na internetskim stranicama BudgWeb:
<https://myintracomm.ec.europa.eu/budgweb/EN/man/budgmanag/Pages/budgmanag.aspx>

- tijelima uređenima privatnim pravom države članice kojima je povjerena provedba javno-privatnog partnerstva i koja daju odgovarajuća financijska jamstva
- osobama kojima je povjerena provedba određenih djelovanja u području ZVSP-a u skladu s glavom V. UEU-a i koje su navedene u odgovarajućem temeljnom aktu.
- *Ako je navedeno više načina upravljanja, potrebno je pojasniti u odjeljku „Napomene”.*

Napomene

| |
|--|
| |
|--|

2. MJERE UPRAVLJANJA

2.1. Pravila praćenja i izvješćivanja

Navesti učestalost i uvjete.

Sve agencije Unije pod strogim su sustavom nadzora u kojem sudjeluju koordinator za unutarnju kontrolu, Služba Komisije za unutarnju reviziju, upravni odbor, Komisija, Europski revizorski sud i proračunsko tijelo. Taj je sustav uzet u obzir i utvrđen u Uredbi o osnivanju EMA-e. U skladu sa Zajedničkom izjavom o decentraliziranim agencijama EU-a („zajednički pristup”), okvirnom financijskom uredbom (2019/715) i povezanom Komunikacijom Komisije C(2020)2297, godišnji program rada i jedinstveni programski dokument Agencije sadržavaju detaljne ciljeve i očekivane rezultate, uključujući skup pokazatelja uspješnosti. U jedinstvenom programskom dokumentu kombiniraju se višegodišnji i godišnji programi te „strateški dokumenti”, npr. o neovisnosti. Glavna uprava SANTE iznosi primjedbe preko upravnog odbora Agencije i priprema službeno mišljenje Komisije o jedinstvenom programskom dokumentu. Aktivnosti Agencije ocjenjivat će se u odnosu na te pokazatelje u konsolidiranom godišnjem izvješću o radu.

Agencija će periodično pratiti uspješnost svojeg sustava unutarnje kontrole kako bi osigurala da se podaci prikupljaju učinkovito, djelotvorno i pravodobno te kako bi utvrdila nedostatke u unutarnjoj kontroli i evidentirala i procjenjivala rezultate kontrola, odstupanja u kontroli i iznimke. Rezultati procjena unutarnje kontrole, uključujući utvrđene znatne nedostatke i sve razlike u odnosu na nalaze unutarnje i vanjske revizije, bit će objavljeni u konsolidiranom godišnjem izvješću o aktivnostima.

2.2. Sustavi upravljanja i kontrole

2.2.1. *Obrazloženje načina upravljanja, mehanizama provedbe financiranja, načina plaćanja i predložene strategije kontrole*

Godišnja subvencija EU-a Agenciji će se plaćati u skladu s njezinim potrebama za plaćanjem te na njezin zahtjev. Agencija će podlijevati administrativnim kontrolama koje uključuju proračunski nadzor, unutarnju reviziju, godišnja izvješća Europskog revizorskog suda, godišnje davanje razrješnice za izvršenje proračuna EU-a te moguće istrage OLAF-a kako bi se osiguralo da se sredstva dodijeljena Agenciji troše na prikladan način. Komisija će preko svojih zastupnika u upravnom odboru i revizorskom odboru Agencije primati revizorska izvješća te osigurava da Agencija definira i pravodobno provodi odgovarajuće mjere za rješavanje utvrđenih problema. Sva plaćanja bit će plaćanja pretfinanciranja sve dok Europski revizorski sud ne provede reviziju računovodstvene dokumentacije Agencije i dok Agencija ne dostavi svoju završnu računovodstvenu dokumentaciju. Komisija će prema potrebi osigurati povrat nepotrošenih iznosa obroka plaćenih Agenciji.

Aktivnosti Agencije podlijevat će i nadzoru Europskog ombudsmana u skladu s člankom 228. Ugovora. Navedenim administrativnim kontrolama osigurava se niz postupovnih zaštitnih mjera kako bi se zajamčilo da se u obzir uzimaju interesi dionika.

2.2.2. *Informacije o utvrđenim rizicima i uspostavljenim sustavima unutarnje kontrole za ublažavanje rizika*

Glavni rizici odnose se na uspješnost i neovisnost Agencije u provedbi zadaća koje su joj povjerene. Slabi rezultati ili narušena neovisnost mogli bi otežati postizanje ciljeva ove inicijative i negativno se odraziti na ugled Komisije.

Komisija i Agencija uspostavile su unutarnje postupke kojima se nastoje obuhvatiti navedeni rizici. Unutarnji postupci u potpunosti su u skladu s Financijskom uredbom i uključuju mjere za borbu protiv prijevara i razmatranje troškova i koristi.

Kako bi se ostvarili ciljevi ove inicijative, Agenciji bi prije svega trebalo staviti na raspolaganje dostatne resurse u financijskom i kadrovskom smislu.

Nadalje, upravljanje kvalitetom uključivat će integrirane aktivnosti upravljanja kvalitetom i aktivnosti upravljanja rizicima unutar Agencije. Analiza rizika provodi se svake godine, a rizici se procjenjuju na rezidualnu razinu, tj. uzimajući u obzir već uspostavljene kontrole i mjere ublažavanja rizika. To područje obuhvaća i provedbu samoprocjena (u okviru programa komparativne analize agencija EU-a), godišnje analize osjetljivih funkcija i *ex post* kontrole te vođenje evidencije iznimaka.

Kako bi se očuvala nepristranost i objektivnost u svim aspektima rada Agencije, uspostavljen je niz politika i pravila o upravljanju konkurirajućim interesima, koji će se redovito ažurirati, a u kojima se opisuju posebni aranžmani, zahtjevi i postupci koji se primjenjuju na upravni odbor Agencije, članove znanstvenih odbora i stručnjake, osoblje Agencije i kandidate te konzultante i ugovaratelje.

Komisija će biti pravodobno obaviještena o relevantnim problemima u vezi s upravljanjem i neovisnošću s kojima se Agencija susreće te će pravodobno i na odgovarajući način odgovoriti na probleme o kojima je obaviještena.

2.2.3. *Procjena i obrazloženje troškovne učinkovitosti kontrola (omjer troškova kontrole i vrijednosti sredstava kojima se upravlja) i procjena očekivane razine rizika od pogreške (pri plaćanju i pri zaključenju)*

U Komisijinim i Agencijinim strategijama za unutarnju kontrolu uzimaju se u obzir glavni čimbenici koji utječu na troškove te naponi koji se već više godina poduzimaju kako bi se smanjili troškovi kontrola, a da se pritom ne ugrozi njihova djelotvornost. Pokazalo se da se postojećim sustavima kontrole mogu spriječiti i/ili otkriti pogreške i/ili nepravilnosti i otkrivene pogreške ili nepravilnosti ispraviti.

U proteklih pet godina Komisijini godišnji troškovi kontrola u okviru neizravnog upravljanja činili su manje od 1 % godišnjeg proračuna potrošenog na subvencije isplaćene Agenciji. Agencija je dodijelila manje od 0,5 % svojeg ukupnog godišnjeg proračuna za aktivnosti kontrole usmjerene na integrirano upravljanje kvalitetom, reviziju, mjere za borbu protiv prijevара, postupke financiranja i provjere, upravljanje korporativnim rizicima i aktivnosti samoprocjene.

2.3. Mjere za sprečavanje prijevара i nepravilnosti

Navesti postojeće ili predviđene mjere za sprečavanje i zaštitu, npr. iz strategije za borbu protiv prijevара.

Kad je riječ o aktivnostima u okviru neizravnog upravljanja, Komisija poduzima odgovarajuće mjere kako bi osigurala da su financijski interesi Europske unije zaštićeni primjenom preventivnih mjera protiv prijevара, korupcije i ostalih nezakonitih aktivnosti, učinkovitim provjerama i, ako se otkriju nepravilnosti, osiguravanjem povrata nepropisno isplaćenih iznosa te, prema potrebi, djelotvornim, proporcionalnim i odvraćajućim sankcijama.

U tu svrhu Komisija je donijela strategiju za borbu protiv prijevара, posljednji put ažuriranu u travnju 2019. (COM(2019) 176), kojom su obuhvaćene preventivne mjere, mjere za otkrivanje i korektivne mjere.

Komisija ili njezini predstavnici i Europski revizorski sud ovlašteni su provoditi reviziju, na temelju dokumenata i na terenu, svih korisnika bespovratnih sredstava, izvoditelja i podizvoditelja koji su primali sredstva Unije. OLAF je ovlašten provoditi provjere i inspekcije na licu mjesta gospodarskih subjekata koji su neizravno uključeni u takvo financiranje.

Kad je riječ o Europskoj agenciji za lijekove, mjere za borbu protiv prijevара predviđene su člankom 69. Uredbe (EZ) br. 726/2004 i okvirnom financijskom uredbom (2019/715). Izvršni direktor i upravni odbor Agencije poduzet će odgovarajuće mjere u skladu s načelima unutarnje kontrole koja se primjenjuju u svim institucijama EU-a. U skladu sa zajedničkim pristupom i člankom 42. okvirne financijske uredbe Agencija je razvila i provodi strategiju za borbu protiv prijevара.

Agencijina strategija za borbu protiv prijevара obuhvaća trogodišnje razdoblje i praćena je odgovarajućim akcijskim planom u kojem se navode posebna područja interesa i mjere za sljedeće godine te više kontinuiranih mjera koje se provode svake godine, kao što je posebna samostalna procjena rizika od prijevара, pri čemu su utvrđeni rizici od prijevара uključeni u opći registar rizika Agencije. Osposobljavanja u području borbe protiv prijevара organiziraju se u okviru uvodnog osposobljavanja te putem obveznog e-učenja o

borbi protiv prijevara namijenjenog novom osoblju. Osoblje se informira o tome kako prijaviti osumnjičene za prijestupe, a uspostavljeni su disciplinski postupci u skladu s pravilima iz Pravilnika o osoblju.

3. PROCIJENJENI FINANCIJSKI UČINAK PRIJEDLOGA/INICIJATIVE

3.1. Naslovi višegodišnjeg financijskog okvira i proračunske linije rashoda na koje prijedlog/inicijativa ima učinak

- Postojeće proračunske linije

Prema redoslijedu naslova višegodišnjeg financijskog okvira i proračunskih linija.

| Naslov višegodišnjeg financijskog okvira | Proračunska linija | Vrsta rashoda | Doprinos | | | |
|--|---|---------------|----------|-----------------------------|------------------------------------|----------------|
| | | | Broj | zemalja EFTA-e ⁵ | zemalja kandidatkinja ⁶ | trećih zemalja |
| 2 | 06 10 03 02 Poseban doprinos za lijekove za rijetke bolesti | nedif. | DA | NE | NE | NE |

3.2. Procijenjeni financijski učinak prijedloga/inicijative

3.2.1. Sažetak procijenjenog učinka na odobrena sredstva za poslovanje

- Za prijedlog/inicijativu nisu potrebna odobrena sredstva za poslovanje.
- Za prijedlog/inicijativu potrebna su sljedeća odobrena sredstva za poslovanje:

U milijunima EUR (do 3 decimalna mjesta)

| | | |
|--|----|-----------------------------------|
| Naslov višegodišnjeg financijskog okvira | 2. | Kohezija, otpornost i vrijednosti |
|--|----|-----------------------------------|

⁴ Dif. = diferencirana odobrena sredstva; nedif. = nediferencirana odobrena sredstva.

⁵ EFTA: Europsko udruženje slobodne trgovine.

⁶ Zemlje kandidatkinje i, ako je primjenjivo, potencijalni kandidati.

| GU: SANTE | | | Godina 2024. | Godina 2025. | Godina 2026. | Godina 2027. i naredne godine | UKUPNO ⁷ |
|--|----------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|---------------------|
| • Odobrena sredstva za poslovanje | | | | | | | |
| 06 10 03 02 Poseban doprinos za lijekove za rijetke bolesti | Obveze | (1b) | | | 1,172 | 3,196 | 4,368 |
| | Plaćanja | (2b) | | | 1,172 | 3,196 | 4,368 |
| Administrativna odobrena sredstva koja se financiraju iz omotnice za posebne programe ⁸ | | | | | | | |
| Proračunska linija | | (3) | | | | | |
| UKUPNA odobrena sredstva za GU SANTE | Obveze | =1a+1b +3 | | | 1,172 | 3,196 | 4,368 |
| | Plaćanja | =2a+2b +3 | | | 1,172 | 3,196 | 4,368 |

| | | | | | | | |
|--|----------|---------|----|--|-------|-------|-------|
| • UKUPNA odobrena sredstva za poslovanje | Obveze | 4. | | | 1,172 | 3,196 | 4,368 |
| | Plaćanja | 5. | | | 1,172 | 3,196 | 4,368 |
| • UKUPNA administrativna odobrena sredstva koja se financiraju iz omotnice za posebne programe | | | 6. | | | | |
| UKUPNA odobrena sredstva iz NASLOVA <2b> | Obveze | = 4 + 6 | | | 1,172 | 3,196 | 4,368 |
| | Plaćanja | = 5 + 6 | | | 1,172 | 3,196 | 4,368 |

⁷ Za 2026. ukupni iznos pokriva troškove šest članova privremenog osoblja. Za 2027. ukupni iznos pokriva troškove šest članova privremenog osoblja (1,196 milijuna EUR) i troškove poticaja za neprofitne subjekte (2 milijuna EUR).

⁸ Tehnička i/ili administrativna pomoć i rashodi za potporu provedbi programa i/ili djelovanja EU-a (prijajšnje linije „BA”), neizravno istraživanje, izravno istraživanje.

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| višegodišnjeg financijskog okvira | | | | | | | |
|-----------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|

| | | |
|---|----------|---------------------------|
| Naslov višegodišnjeg financijskog okvira | 7 | „Administrativni rashodi” |
|---|----------|---------------------------|

U ovaj se dio unose „administrativni proračunski podaci”, koji se najprije unose u [prilog zakonodavnom financijskom izvještaju](#) (Prilog V. internim pravilima), koji se učitava u sustav DECIDE za potrebe savjetovanja među službama.

U milijunima EUR (do 3 decimalna mjesta)

| | | Godina 2024. | Godina 2025. | Godina 2026. | Godina 2027. i naredne godine | Unijeti onoliko godina koliko je potrebno za prikaz trajanja učinka (vidjeti točku 1.6.) | | | UKUPNO |
|---|-------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------------------|--|--|--|--------|
| GU: SANTE | | | | | | | | | |
| • Ljudski resursi | | | | | | | | | |
| • Ostali administrativni rashodi | | | | | | | | | |
| GLAVNA UPRAVA <.....> UKUPNO | Odobrena sredstva | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| UKUPNA odobrena sredstva iz NASLOVA 7. višegodišnjeg financijskog okvira | (ukupne obveze = ukupna plaćanja) | | | | | | | | |
|---|-----------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|

U milijunima EUR (do 3 decimalna mjesta)

| | | Godina 2024. | Godina 2025. | Godina 2026. | Godina 2027. | Unijeti onoliko godina koliko je potrebno za prikaz trajanja učinka (vidjeti točku 1.6.) | | | UKUPNO |
|--|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|--|--|--------|
| UKUPNA odobrena sredstva iz NASLOVA 1.–7. višegodišnjeg financijskog okvira | Obveze | | | 1,172 | 3,196 | | | | 4,368 |
| | Plaćanja | | | 1,172 | 3,196 | | | | 4,368 |

3.2.2. Procijenjeni rezultati financirani odobrenim sredstvima za poslovanje

Odobrena sredstva za preuzimanje obveza u milijunima EUR (do 3 decimalna mjesta)

| Navesti ciljeve i rezultate | | | Godina 2024. | | Godina 2025. | | Godina 2026. | | Godina 2027. i naredne godine | | UKUPNO | |
|---|--------------------|------------------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|-------------------------------|--------|-------------|---------------|
| | REZULTATI | | | | | | | | | | | |
| ↓ | Vrsta ⁹ | Prosječni trošak | Ze | Trošak | Ze | Trošak | Ze | Trošak | Ze | Trošak | Ukupni broj | Ukupni trošak |
| Specifični cilj br. 1 Promicanje inovacija, posebno u području nezadovoljenih medicinskih potreba, uključujući za pacijente s rijetkim bolestima i djecu. | | | | | | | | | | | | |
| Potpora neprofitnim subjektima | | | | | | | | 1,172 | | 3,196 | | 4,368 |
| Međuzbroj za specifični cilj br. 1 | | | | | | | | 1,172 | | 3,196 | | 4,368 |
| UKUPNO | | | | | | | | 1,172 | | 3,196 | | 4,368 |
| - Rezultat | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |

⁹ Rezultati se odnose na proizvode i usluge koji se isporučuju (npr.: broj financiranih studentskih razmjena, kilometri izgrađenih prometnica itd.).

3.2.3. Procijenjeni učinak na ljudske resurse EMA-e

- Za prijedlog/inicijativu nisu potrebna administrativna odobrena sredstva.
- Za prijedlog/inicijativu potrebna su sljedeća administrativna odobrena sredstva:

U milijunima EUR (do 3 decimalna mjesta)

| | Godina 2024. | Godina 2025. | Godina 2026. | Godina 2027. i naredne godine | UKUPNO |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|--|--------|
|--|-----------------|-----------------|-----------------|--|--------|

| | | | | | |
|----------------------------------|--|--|-------|-------|-------|
| Privremeno osoblje (razredi AD) | | | 0,781 | 0,797 | 1,578 |
| Privremeno osoblje (razredi AST) | | | 0,391 | 0,399 | 0,790 |
| Ugovorno osoblje | | | | | |
| Upućeni nacionalni stručnjaci | | | | | |

| | | | | | |
|---------------|--|--|--------------|--------------|--------------|
| UKUPNO | | | 1,172 | 1,196 | 2,368 |
|---------------|--|--|--------------|--------------|--------------|

Potrebe u pogledu osoblja (EPRV): Ukupna radna mjesta koja financira Unija i radna mjesta koja se financiraju iz naknada

| | Godina 2024. | Godina 2025. | Godina 2026. | Godina 2027. i naredne godine | UKUPNO |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------|--------|
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------|--------|

| | | | | | |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|
| Privremeno osoblje (razredi AD) | 13 | 22 | 33 | 40 | 40 |
| Privremeno osoblje (razredi AST) | 6 | 15 | 19 | 20 | 20 |
| ugovorno osoblje; | | | | | |
| upućeni nacionalni stručnjaci | | | | | |

| | | | | | |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| UKUPNO | 19 | 37 | 52 | 60 | 60 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|

Potrebna odobrena sredstva za ljudske resurse i ostale administrativne rashode pokrit će se odobrenim sredstvima glavne uprave koja su već dodijeljena za upravljanje djelovanjem i/ili su preraspodijeljena unutar glavne uprave te, prema potrebi, dodatnim sredstvima koja se mogu dodijeliti nadležnoj glavnoj upravi u okviru godišnjeg postupka dodjele sredstava uzimajući u obzir proračunska ograničenja.

3.2.3.1. Procijenjene potrebe u pogledu ljudskih resursa

- Za prijedlog/inicijativu nisu potrebni ljudski resursi.
- Za prijedlog/inicijativu potrebni su sljedeći ljudski resursi:

Procjenu navesti u ekvivalentima punog radnog vremena

| | Godina 2024. | Godina 2025. | Godina 2026. | Godina N+3 | Unijeti onoliko godina koliko je potrebno za prikaz trajanja učinka (vidjeti točku 1.6.) |
|---|------------------|-----------------|-----------------|---------------|--|
| • Radna mjesta prema planu radnih mjesta (dužnosnici i privremeno osoblje) | | | | | |
| 20 01 02 01 (sjedište i predstavništva Komisije) | | | | | |
| 20 01 02 03 (delegacije) | | | | | |
| 01 01 01 01 (neizravno istraživanje) | | | | | |
| 01 01 01 11 (izravno istraživanje) | | | | | |
| Druge proračunske linije (navesti) | | | | | |
| • Vanjsko osoblje (u ekvivalentu punog radnog vremena: EPRV)¹⁰³ | | | | | |
| 20 02 01 (UO, UNS, UsO iz „globalne omotnice”) | | | | | |
| 20 02 03 (UO, LO, UNS, UsO i MSD u delegacijama) | | | | | |
| XX 01 xx yy zz ¹⁰⁴ | – u sjedištima | | | | |
| | – u delegacijama | | | | |
| 01 01 01 02 (UO, UNS, UsO – neizravno istraživanje) | | | | | |
| 01 01 01 12 (UO, UNS, UsO – izravno istraživanje) | | | | | |
| Druge proračunske linije (navesti) | | | | | |
| UKUPNO | | | | | |

XX se odnosi na odgovarajuće područje politike ili glavu proračuna.

Potrebe za ljudskim resursima pokrit će se osobljem glavne uprave kojemu je već povjeren upravljanje djelovanjem i/ili koje je preraspoređeno unutar glavne uprave te, prema potrebi, resursima koji se mogu dodijeliti nadležnoj glavnoj upravi u okviru godišnjeg postupka dodjele sredstava uzimajući u obzir proračunska ograničenja.

Opis zadaća koje treba izvršiti iz EPRV-a, koje se financiraju iz doprinosa Unije:

| | |
|---------------------------------|---|
| Dužnosnici i privremeno osoblje | Traženi EPRV-i (4 radna mjesta AD i 2 radna mjesta AST) potrebni su za osnivanje akademskog ureda pri EMA-i koji će upravljati postupcima. Zadaće ureda bit će slične zadaćama ureda za MSP-ove i uključivat će postupovnu i administrativnu pomoć neprofitnim subjektima, uključujući izravnu pomoć i informativne sastanke o regulatornoj strategiji, osiguravanje oslobađanja od plaćanja i smanjenja naknada prihvatljivim subjektima, pružanje besplatnih prijevoda informacija o proizvodu na svim jezicima EU-a za početna odobrenja EU-a za stavljanje u promet, pružanje osposobljavanja i obrazovanja neprofitnim subjektima itd. |
| Vanjsko osoblje | |

¹⁰³ UO = ugovorno osoblje; LO = lokalno osoblje; UNS = upućeni nacionalni stručnjaci; UsO = ustupljeno osoblje; MSD = mladi stručnjaci u delegacijama.

¹⁰⁴ U okviru gornje granice za vanjsko osoblje iz odobrenih sredstava za poslovanje (prijašnje linije „BA”).

3.2.4. Opis zadaća koje treba izvršiti iz EPRV-a, koje se financiraju naknadama EMA-e:

| | |
|---------------------------------|---|
| Dužnosnici i privremeno osoblje | <p>Traženo osoblje (54 EPRV-a) bit će:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osobe zadužene za upravljanje (profili AD) i pružanje potpore (profili AST) operativnim stručnim skupinama u području procjene rizika za okoliš, • osobe sa znanstvenim i regulatornim profilom za rad na upravljanju nestašicama i sigurnosti opskrbe, • inspektori za dobru proizvođačku praksu i dobru kliničku praksu (AD) koji su potrebni za uspostavu inspektorata EU-a koji bi uz pomoć osoblja EMA-e pružao pomoć pri inspekcijama koje provode države članice (s nedovoljnim resursima) te se bavio izvanrednim situacijama koje zahtijevaju namjensku i pouzdanu intervenciju (npr. slično inspekcijama koje su potrebne tijekom pandemije), • pravni službenici (profili AD) potrebni u području dodjeljivanja statusa lijeka za rijetke bolesti, koje je već danas sporna tema te se stoga pretpostavlja da će predložene promjene u odlučivanju o dodjeljivanju statusa lijeka za rijetke bolesti dovesti do povećanja radnog opterećenja zbog novih pravnih upita i parnica, • osobe zadužene za definiranje poslovnih zahtjeva za registar podataka, praćenje provedbe i obavljanje povezanih znanstvenih aktivnosti nakon uspostave registra te pripremu osposobljavanja o procjenama rizika za okoliš itd., • osobe koje pružaju administrativnu potporu operativnim stručnim skupinama, • osobe za rad u području planiranja inspekcija, • opći asistenti i asistenti za pružanje potpore u vezi s postupovnim aspektima ili rad na izradi dokumenata. |
| Vanjsko osoblje | |

3.2.5. Usklađenost s aktualnim višegodišnjim financijskim okvirom

U prijedlogu/inicijativi:

- može se u potpunosti financirati preraspodjelom unutar relevantnog naslova višegodišnjeg financijskog okvira (VFO).

Povećanje odobrenih sredstava za proračunsku liniju EMA-e 06.100302 za godine 2026. i 2027. za 4,4 milijuna EUR izvršit će se unutarnjom preraspodjelom u okviru naslova 2.b, tj. jednakim smanjenjem proračunske linije 06.0601 programa „EU za zdravlje” za to razdoblje.

- zahtijeva upotrebu nedodijeljene razlike u okviru relevantnog naslova VFO-a i/ili upotrebu posebnih instrumenata kako su definirani u Uredbi o VFO-u.

Objasniti što je potrebno te navesti predmetne naslove i proračunske linije, odgovarajuće iznose te instrumente čija se upotreba predlaže.

- zahtijeva reviziju VFO-a.

Objasniti što je potrebno te navesti predmetne naslove i proračunske linije te odgovarajuće iznose.

3.2.6. Doprinos trećih strana

U prijedlogu/inicijativi:

- ne predviđa se sudjelovanje trećih strana u sufinanciranju.
- predviđa se sudjelovanje trećih strana u sufinanciranju prema sljedećoj procjeni:

Odobrena sredstva u milijunima EUR (do 3 decimalna mjesta)

| | Godina 2024. | Godina 2025. | Godina 2026. | Godina 2027. i naredne godine | Unijeti onoliko godina koliko je potrebno za prikaz trajanja učinka (vidjeti točku 1.6.) | | | Ukupno |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|--|--|--|--|--------|
| | | | | | | | | |
| Navedi tijelo koje sudjeluje u financiranju | | | | | | | | |
| UKUPNO sufinancirana odobrena sredstva | | | | | | | | |

3.3. Procijenjeni učinak na prihode

- Prijedlog/inicijativa nema financijski učinak na prihode.
- Prijedlog/inicijativa ima sljedeći financijski učinak:
 - na vlastita sredstva
 - na ostale prihode
 - navesti jesu li prihodi namijenjeni proračunskim linijama rashoda

U milijunima EUR (do 3 decimalna mjesta)

| Proračunska prihoda: | linija | Odobrena sredstva dostupna za tekuću financijsku godinu | Učinak prijedloga/inicijative ¹⁰⁵ | | | | | Unijeti onoliko godina koliko je potrebno za prikaz trajanja učinka (vidjeti točku 1.6.) | |
|-------------------------|--------|--|--|-----------------|-----------------|--|--|--|--|
| | | | Godina 2024. | Godina 2025. | Godina 2026. | Godina 2027. i naredne godine | | | |
| Članak | | | | | | | | | |

Za namjenske prihode navesti odgovarajuće proračunske linije rashoda.

| |
|--|
| |
|--|

Ostale napomene (npr. metoda/formula za izračun učinka na prihode ili druge informacije)

| |
|--|
| |
|--|

¹⁰⁵ Kad je riječ o tradicionalnim vlastitim sredstvima (carine, pristojbe na šećer) navedeni iznosi moraju biti neto iznosi, to jest bruto iznosi nakon odbitka od 20 % na ime troškova naplate.



Bruxelles, 26.4.2023.
COM(2023) 193 final

ANNEXES 1 to 5

Farmaceutski paket

PRILOZI

Prijedlogu

uredbe Europskog parlamenta i Vijeća

o utvrđivanju postupaka Unije za odobravanje i nadzor lijekova za humanu primjenu, o utvrđivanju pravila o Europskoj agenciji za lijekove te o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1394/2007 i Uredbe (EU) br. 536/2014 i stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 726/2004, Uredbe (EZ) br. 141/2000 i Uredbe (EZ) br. 1901/2006

{SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final} -
{SWD(2023) 194 final}

PRILOG I.

LJIEKOVI KOJE ODOBRAVA UNIJA

1. Lijekovi koji su dobiveni jednim od sljedećih biotehnoloških postupaka:
 - tehnologijom rekombinantne nukleinske kiseline,
 - kontroliranom ekspresijom gena koji kodiraju biološki aktivne bjelančevine kod prokariota i eukariota, uključujući transformirane stanice sisavaca.
2. Lijekovi za naprednu terapiju kako su definirani u članku 2. Uredbe (EZ) br. 1394/2007.
3. Lijekovi za humanu primjenu koji sadržavaju djelatnu tvar koja 20. svibnja 2004. nije bila odobrena u Uniji, isključujući proizvode alergena ili biljne lijekove, koji se u svakom slučaju ne odobravaju u Uniji.
4. Lijekovi kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti u skladu s ovom Uredbom.
5. Lijekovi koji su odobreni u skladu s odobrenjem za stavljanje u promet za pedijatrijsku primjenu.
6. Prioritetni antimikrobici iz članka 40.

PRILOG II.

POPIS OBVEZA IZ ČLANKA 172.

1. Obveza dostavljanja potpunih i točnih podataka i dokumentacije u zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet koji se podnosi Agenciji ili radi ispunjenja obveza utvrđenih u ovoj Uredbi ako se nepoštovanje obveze odnosi na materijalni podatak.
2. Obveza poštovanja uvjeta ili ograničenja navedenih u odobrenju za stavljanje u promet u vezi s opskrbom ili uporabom lijeka za humanu primjenu, kako je navedeno u članku 12. stavku 4. točki (c) i u članku 13. stavku 1. četvrtom podstavku.
3. Obveza poštovanja uvjeta ili ograničenja navedenih u odobrenju za stavljanje u promet u vezi sa sigurnom i učinkovitom uporabom lijeka za humanu primjenu, kako je navedeno u članku 12. stavku 4. točkama (b), (d), (e), (f) i (g) te u članku 13. stavku 1.
4. Obveza uvođenja svih potrebnih izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet kako bi se u obzir uzeo tehnički i znanstveni napredak te kako bi se omogućilo da se lijekovi za humanu primjenu proizvode i provjeravaju s pomoću opće prihvaćenih znanstvenih metoda, kako je predviđeno u članku 45. stavku 1.
5. Obveza pružanja svih novih informacija koje bi mogle dovesti do izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet, obveza obavješćivanja o zabranama ili ograničenjima koje nametnu nadležna tijela bilo koje zemlje u kojoj je lijek za humanu primjenu stavljen u promet ili obveza pružanja svih informacija koje mogu utjecati na ocjenu rizika i koristi lijeka, kako je predviđeno u članku 45. stavku 2.
6. Obveza ažuriranja informacija o lijeku u skladu s aktualnim znanstvenim spoznajama, uključujući zaključke ocjene i preporuke objavljene na europskom internetskom portalu za lijekove, kako je predviđeno u članku 45. stavku 3.
7. Obveza da se na zahtjev Agencije dostave svi podaci kojima se dokazuje da je odnos koristi i rizika i dalje povoljan, kako je predviđeno u članku 45. stavku 4.
8. Obveza stavljanja lijeka za humanu primjenu u promet u skladu sa sadržajem sažetka opisa svojstva lijeka, označivanja i upute o lijeku kako je navedeno u odobrenju za stavljanje u promet.
9. Obveza poštovanja uvjeta iz članka 18. stavka 1. i članka 19.
10. Obveza obavješćivanja Agencije o datumima stvarnog stavljanja u promet i datumu kada lijek za humanu primjenu prestaje biti u prometu, te pružanja podataka Agenciji o opsegu prodaje i broju recepata za lijek za humanu primjenu, kako je predviđeno u članku 16. stavku 4.
11. Obveza vođenja sveobuhvatnog farmakovigilancijskog sustava za obavljanje farmakovigilancijskih zadaća, uključujući vođenje sustava kakvoće, održavanje glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu i provođenje redovitih revizija, u skladu s člankom 99. u vezi s člankom 99. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
12. Obveza da se na zahtjev Agencije dostavi preslika glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu, kako je predviđeno u članku 45. stavku 4.
13. Obveza vođenja sustava upravljanja rizikom kako je predviđeno u članku 22. i članku 99. stavku 2. u vezi s člankom 99. stavkom 4. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].

14. Obveza evidentiranja i prijave sumnji na nuspojave lijekova za humanu primjenu, u skladu s člankom 106. stavkom 1. u vezi s člankom 105. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
15. Obveza podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti, u skladu s člankom 106. stavkom 2. u vezi s [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
16. Obveza provođenja studija nakon izdavanja odobrenja, uključujući studije sigurnosti nakon izdavanja odobrenja i studije djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja, te obveza njihovog dostavljanja na preispitivanje, kako je predviđeno u članku 20.
17. Obveza osiguravanja da su javne objave koje se odnose na farmakovigilancijske informacije objektivno prikazane i da ne dovode u zabludu te da se o njima obavješćuje Agencija, kako je predviđeno u članku 104. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
18. Obveza poštovanja rokova za pokretanje ili završetak mjera navedenih u odluci Agencije o odgodi nakon prvotnog odobrenja za stavljanje u promet dotičnog lijeka za humanu primjenu i u skladu s konačnim mišljenjem iz članka 81. stavka 2.
19. Obveza podnošenja Agenciji ažurirane verzije plana pedijatrijskog istraživanja u skladu s dogovorenim rokovima, kako je predviđeno u članku 74. stavcima 2. i 3.
20. Obveza stavljanja lijeka za humanu primjenu u promet u roku od dvije godine od datuma kada je odobrena pedijatrijska indikacija, kako je predviđeno u članku 59. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
21. Obveza obavješćivanja Agencije o namjeri prekida stavljanja u promet lijeka najmanje šest mjeseci prije prekida, kako je predviđeno u članku 60. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
22. Obveza prijenosa odobrenja za stavljanje u promet ili dopuštanja trećoj strani da se koristi dokumentacijom iz dokumentacije o lijeku, kako je predviđeno u članku 60. [revidirane Direktive 2001/83/EZ].
23. Obveza obavješćivanja Agencije o namjeri prekida provođenja prihvaćenog plana pedijatrijskog istraživanja i navođenja razloga za takav prekid najmanje šest mjeseci prije prekida, kako je predviđeno u članku 88.
24. Obveza dostavljanja pedijatrijskih studija Agenciji ili državama članicama, uključujući obvezu unošenja informacija o kliničkim ispitivanjima provedenima u trećim zemljama u Europsku bazu podataka, kako je predviđeno u članku 91.
25. Obveza podnošenja Agenciji plana pedijatrijskog istraživanja uz zahtjev za suglasnost ili zahtjeva za izuzeće od njega, najkasnije nakon završetka farmakokinetičkih studija provedenih na odraslim osobama, osim u opravdanim slučajevima, kako je predviđeno u članku 76. stavku 1.

PRILOG III.

POSTUPAK I KRITERIJI ZA INSPEKCIJE KOJE PROVODI AGENCIJA

Obrazloženi zahtjev nadležnog tijela

Nakon savjetovanja s Agencijom nadzorno tijelo Agenciji može uputiti obrazloženi zahtjev za provođenje inspekcije ili sudjelovanje s njezinim inspektorima u inspekciji koja se provodi na lokaciji u trećoj zemlji. U obrazloženom zahtjevu navodi se sljedeće:

- točna identifikacija lokacije, opseg inspekcija te, ako je relevantno, predmetni lijekovi,
- rokovi za provođenje te inspekcije,
- razlozi za traženje potpore Agencije s upućivanjem na kriterije utvrđene u ovom Prilogu.

Agencija može odbiti zahtjev za inspekciju nakon razmatranja zahtjeva, opsega i dostupnosti internih inspeksijskih kapaciteta.

Procjena koju provodi Agencija

Agencija donosi odluku o tome hoće li provesti takvu inspekciju ili sudjelovati u takvoj inspekciji sa svojim inspektorima na temelju sljedećih kriterija:

- lokacija se nalazi u zemlji izvan EU-a/EGP-a,
- inspekcija je u interesu Unije kako bi se osigurao brži i trajni pristup pacijenata lijekovima u jednoj ili više sljedećih situacija:
 - sprečavanje, ublažavanje ili uklanjanje nestašica lijekova ili njihovih djelatnih tvari ili drugih problema s opskrbom,
 - sprečavanje, ublažavanje ili uklanjanje moguće prijetnje javnom zdravlju, izvanrednog stanja u području javnog zdravlja ili događaja velikih razmjera koji zahtijevaju hitno djelovanje,
 - postupanje u slučaju sumnje na neusklađenost proizvodne lokacije,
 - omogućavanje postupka izdavanja odobrenja za stavljanje u promet za lijekove odobrene prema centraliziranom postupku / odobrenja za uporabu u izvanrednim situacijama te u pogledu njihove glavne dokumentacije o djelatnoj tvari,
 - poboljšanje nadzora nad proizvodnjom lijekova u cijelom svijetu,
 - rješavanje neočekivanih i privremenih problema s pomoću inspeksijskih kapaciteta na nacionalnoj razini,
 - druge relevantne situacije.

Zbirka postupaka Unije za inspekcije i razmjenu informacija iz članka 3. stavka 1. Direktive 2017/1572 može se ažurirati tako da obuhvaća pravila koja se primjenjuju na situacije u kojima se od Agencije može zatražiti da provede inspekciju ili sudjeluje u zajedničkoj inspekciji.

U okviru inspekcija iz članka 78. Uredbe (EU) 536/2014 navedeni kriteriji primjenjuju se *mutatis mutandis*.

PRILOG IV.
DOSTUPNOST

Dio I.

Informacije koje se dostavljaju u slučaju suspenzije ili prestanka stavljanja lijeka u promet ili povlačenja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Za potrebe obavijesti u skladu s člankom 116. stavkom 1. točkama (a), (b) i (c) nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja sljedeći minimalni skup informacija:

1. Pojediniosti o proizvodu:
 - (a) naziv proizvoda;
 - (b) djelatne tvari i dobavljači djelatnih tvari;
 - (c) proizvođač gotovog proizvoda;
 - (d) anatomsko-terapijsko-kemijska (ATC) oznaka;
 - (e) terapijske indikacije;
 - (f) farmaceutski oblik;
 - (g) jačine;
 - (h) putovi primjene;
 - (i) veličine pakiranja;
 - (j) alternativni farmaceutski oblik, jačina, put primjene ili veličina pakiranja na koje se ne odnosi suspenzija, prestanak ili povlačenje;
 - (k) pojediniosti o odobrenju: vrsta postupka (nacionalno odobrenje za stavljanje u promet (uključujući obuhvaćene države članice) / odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku);
 - (l) države članice u kojima se lijek stavlja u promet.

2. Pojediniosti o mjeri (suspenzija, prestanak ili povlačenje):
 - (a) kategorija mjere (suspenzija, prestanak ili povlačenje);
 - (b) dostupne zalihe do datuma početka mjere;
 - (c) datum početka mjere, po državi članici;
 - (d) razlog za mjeru i informacije o alternativnim lijekovima, prema potrebi;
 - (e) pogođene zemlje EU-a/EGP-a;
 - (f) upućivanje na regulatornu mjeru koja je u tijeku, brzo uzbunjivanje (kakvoća/sigurnost) ili izvješće o nedostacima u kakvoći, ako je relevantno;
 - (g) druga obaviještena nadležna tijela;
 - (h) provedene ili planirane mjere na temelju zahtjeva nadležnih tijela predmetne države članice.

3. Podaci za kontakt
 - (a) ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
 - (b) ime i podaci za kontakt osobe koja dostavlja obavijest.

Dio II.

Procjena rizika u pogledu učinka suspenzije, prestanka ili povlačenja

Za potrebe zahtjeva dotičnog nadležnog tijela u skladu s člankom 118. stavkom 2. nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja barem sljedeće informacije:

1. Procjena rizika u pogledu učinka suspenzije, prestanka ili povlačenja, uključujući:
 - (a) moguće alternativne lijekove;
 - (b) procijenjeni tržišni udio po državi članici u prethodnih 12 mjeseci;
 - (c) isporučene količine po mjesecima i državama članicama u proteklih 12 mjeseci;
 - (d) proizvodne kapacitete na globalnoj razini po proizvodnoj lokaciji;
 - (e) prognozu opskrbe po mjesecima i državama članicama do nastupanja suspenzije, prestanka ili povlačenja;
 - (f) prognozu potražnje po mjesecima i državama članicama za sljedećih šest mjeseci;
 - (g) učinak na opskrbu drugim lijekovima istog nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
 - (h) mogući učinak na potrošnju drugih lijekova ili potražnju za drugim lijekovima.
2. Sve mjere ublažavanja rizika koje poduzima nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako bi se riješio problem nestašica.

Dio III.

Informacije koje treba dostaviti u slučaju privremenog poremećaja u opskrbi (za praćenje moguće ili stvarne nestašice)

Za potrebe obavijesti u skladu s člankom 116. stavkom 1. točkom (d) nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja sljedeće informacije:

1. Podaci o proizvodu
 - (a) naziv proizvoda;
 - (b) djelatne tvari i proizvođači djelatnih tvari;
 - (c) proizvođač gotovog proizvoda;
 - (d) terapijske indikacije;
 - (e) ATC oznaka;
 - (f) farmaceutski oblik;
 - (g) jačine;
 - (h) putovi primjene;
 - (i) predmetna veličina pakiranja;

- (j) alternativni farmaceutski oblik, jačina, put primjene ili veličina pakiranja na koje ne utječe poremećaj u opskrbi;
- (k) pojedinosti o odobrenju: vrsta postupka (nacionalno odobrenje za stavljanje u promet (uključujući obuhvaćene države članice) / odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku);
- (l) države članice u kojima se lijek stavlja u promet.

2. Pojedinosti o poremećaju u opskrbi

- (a) status nestašice (aktualna, moguća);
- (b) dostupne mjesečne zalihe;
- (c) očekivani datum početka nestašice po državi članici;
- (d) očekivani datum završetka nestašice po državi članici;
- (e) razlog nestašice;
- (f) pogođene zemlje EU-a/EGP-a te, ako je relevantno, druge pogođene zemlje;
- (g) upućivanje na regulatornu mjeru koja je u tijeku, brzo uzbunjivanje (kakvoća/sigurnost) ili izvješće o nedostacima u kakvoći, ako je relevantno;
- (h) druga obaviještena nadležna tijela;
- (i) provedene ili planirane mjere na temelju zahtjeva nadležnih tijela predmetne države članice.

3. Podaci za kontakt

- (a) ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
- (b) ime i podaci za kontakt osobe koja dostavlja obavijest.

Dio IV.

Plan za ublažavanje nestašica

Za potrebe zahtjeva dotičnog nadležnog tijela u skladu s člankom 118. stavkom 2. nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja barem sljedeće informacije:

- 1. plan za ublažavanje nestašica s procjenom rizika u pogledu učinka nestašice, uključujući, ako su dostupni:
 - (a) moguće alternativne lijekove;
 - (b) procijenjeni tržišni udio po državi članici u prethodnih 12 mjeseci;
 - (c) isporučene količine po mjesecima i državama članicama u proteklih 12 mjeseci;
 - (d) proizvodne kapacitete na globalnoj razini po proizvodnoj lokaciji;
 - (e) prognozu opskrbe po mjesecima i državama članicama tijekom trajanja nestašice;
 - (f) prognozu potražnje po mjesecima i državama članicama tijekom trajanja nestašice;

- (g) učinak na opskrbu drugim lijekovima istog nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
- (h) mogući učinak na potrošnju drugih lijekova ili potražnju za drugim lijekovima;
- (i) sve mjere ublažavanja rizika koje poduzima ili planira poduzeti nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako bi se riješio problem nestašica.

Dio V.

Plan za sprečavanje nestašica

Plan za sprečavanje nestašica iz članka 117. sadržava sljedeći minimalni skup informacija:

1. Pojediniosti o proizvodu:
 - (a) naziv proizvoda;
 - (b) djelatne tvari i proizvođači djelatnih tvari;
 - (c) proizvođač gotovog proizvoda;
 - (d) ATC oznaka;
 - (e) terapijske indikacije;
 - (f) farmaceutski oblik;
 - (g) jačine;
 - (h) putovi primjene;
 - (i) veličine pakiranja;
 - (j) pojediniosti o odobrenju: vrsta postupka (nacionalno odobrenje za stavljanje u promet (uključujući obuhvaćene države članice) / odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku);
 - (k) države članice u kojima se lijek stavlja u promet.
2. Mjere za sprečavanje nestašica i procjena rizika povezanih s lancem opskrbe:
 - (a) alternativni lijekovi koji su stavljeni u promet;
 - (b) karta lanca opskrbe s identifikacijom i analizom rizika uz posebni naglasak na slabostima u lancu opskrbe;
 - (c) mjere upravljanja nestašicama, koje uključuju:
 - i. uspostavljenu strategiju za kontrolu rizika, koja uključuje informacije o strategijama za smanjivanje rizika od nestašica i načinu njihove provedbe;
 - ii. postupak za otkrivanje i prijavljivanje poremećaja u opskrbi;
 - iii. evidenciju temeljnih uzroka uklonjenih nestašica i poduzetih mjera za ublažavanje tih nestašica;
 - (d) postupak provjere djelotvornosti, preispitivanja i ažuriranja plana za sprečavanje nestašica.
3. Podaci za kontakt
 - (a) ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet;

(b) Ime i podaci osobe za kontakt.

PRILOG V.
KORELACIJSKA TABLICA

| Uredba (EZ) br. 726/2004 | Direktiva 2001/83/EZ | Uredba (EZ) br. 141/2000 | Uredba (EZ) br. 1901/2006 | Ova Uredba |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--|
| članak 1. | | | | članak 1. |
| članak 2. | | članak 2. | članak 2. | članak 2. |
| članak 3. stavak 1. | | | | članak 3. stavak 1. |
| članak 3. stavak 2. točka (b) | | | | članak 3. stavak 2. uvodna rečenica i točka (a) |
| | | | | članak 3. stavak 2. točka (b) |
| članak 4. stavak 2. | | | | članak 3. stavak 4. |
| članak 3. stavak 3. uvodna rečenica točke (a) i (b) | | | | članak 4. |
| članak 2. četvrti podstavak | | | | članak 5. stavak 1. |

| | | | | |
|--|--|--|--|-------------------------------------|
| | | | | članak 5. stavci od 2. do 7. |
| članak 6. stavak 1. | | | | članak 6. stavak 1. |
| | | | | članak 6. stavak 2. |
| članak 6. stavak 1. drugi podstavak | | | | članak 6. stavak 3. |
| | | | | članak 6. stavci 4. i 5. |
| članak 6. stavak 3. | | | | članak 6. stavak 6. |
| članak 14. stavak 9. | | | | članak 6. stavak 7. |
| članak 14. stavak 9. prvi podstavak druga rečenica | | | | članak 6. stavak 7. prvi podstavak |
| članak 14. stavak 9. drugi podstavak | | | | članak 6. stavak 7. drugi podstavak |
| | | | | članak 7. |
| | | | | članak 8. |
| | | | | članak 9. |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| članak 7. | | | | članak 10. stavak 1. točke (a) i (b) |
| | | | | članak 10. stavak 2. |
| članak 8. stavak 1. | | | | članak 11. stavak 1. |
| članak 8. stavak 2. prvi i drugi podstavak | | | | članak 11. stavak 2. prvi i drugi podstavak |
| | | | | članak 11. stavak 2. treći podstavak |
| članak 9. stavak 1. | | | | članak 12. stavak 1. |
| članak 9. stavak 2. prvi podstavak | | | | članak 12. stavak 2. prvi podstavak |
| članak 62. stavak 1. peti podstavak druga rečenica | | | | članak 12. stavak 2. drugi podstavak |
| članak 9. stavak 2. drugi podstavak | | | | članak 12. stavak 2. treći podstavak |
| članak 9. stavak 3. | | | | članak 12. stavak 3. |

| | | | | |
|-----------------------|--|--|--|-------------------------------|
| članak 9. stavak 4. | | | | članak 12. stavak 4. |
| članak 14. stavak 10. | | | | članak 12. stavak 5. |
| članak 10. stavak 1. | | | | članak 13. stavak 1. |
| članak 10. | | | | članak 13. stavci od 2. do 4. |
| članak 11. | | | | članak 14. |
| članak 12. | | | | članak 15. |
| članak 13. | | | | članak 16. |
| članak 14. stavak 1. | | | | članak 17. stavak 1. |
| članak 14. stavak 2. | | | | članak 17. stavak 2. |
| članak 14. stavak 8. | | | | članak 18. |
| članak 14.a stavak 1. | | | | članak 19. stavak 1. |

| | | | | |
|--------------------------------|--|--|--|---|
| članak 14.a stavci od 3. do 9. | | | | članak 19. stavci od 2. do 8. |
| članak 10.a | | | | članak 20. |
| članak 10.b | | | | članak 21. |
| članak 14.a | | | | članak 22. |
| članak 15. | | | | članak 23. |
| članak 14.b stavak 1. | | | | članak 24. stavak 1. prvi podstavak |
| | | | | članak 24. stavak 1. drugi podstavak |
| članak 14.b stavci 2. i 3. | | | | članak 24. stavci 2. i 3. |
| | | | | članak 24. stavak 4. |
| članak 82. stavak 1. | | | | članak 25. stavak 1. prvi i drugi podstavak |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| | | | | članak 25. stavak 1. treći podstavak |
| članak 82. stavci 2. i 3. | | | | članak 25. stavci 2. i 3. |
| članak 83. stavak 1. | | | | članak 26. stavak 1. |
| | | | | članak 26. stavak 1. druga rečenica |
| članak 83. stavci od 2. do 3. | | | | članak 26. stavci 2. i 3. |
| članak 83. stavak 4. prvi podstavak | | | | članak 26. stavak 4. prvi podstavak |
| | | | | članak 26. stavak 4. od drugog do četvrtog |
| članak 83. stavci od 5. do 9. | | | | članak 26. stavci od 5. do 9. |
| | | | | članak 26. stavak 10. |
| članak 5. stavak 3. prva i druga rečenica | | | | članak 27. prvi podstavak |
| | | | | članak 27. drugi podstavak |

| | | | | |
|-----------------------|--|--|--|------------|
| članak 81. | | | | članak 28. |
| članak 14. stavak 11. | | | | članak 29. |
| | | | | članak 30. |
| | | | | članak 31. |
| | | | | članak 32. |
| | | | | članak 33. |
| | | | | članak 34. |
| | | | | članak 35. |
| | | | | članak 36. |
| | | | | članak 37. |
| | | | | članak 38. |
| | | | | članak 39. |
| | | | | članak 40. |
| | | | | članak 41. |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--|--|---|
| | | | | članak 42. |
| | | | | članak 43. |
| | | | | članak 44. |
| članak 16. stavci 1., 2. i 3. | | | | članak 45. stavci 1., 2. i 3. |
| članak 16. stavak 3.a prvi podstavak | | | | članak 45. stavak 4. prvi podstavak prva i druga rečenica |
| | | | | članak 45. stavak 4. prvi podstavak treća rečenica |
| članak 16. stavak 3.a drugi podstavak | | | | članak 45. stavak 4. drugi podstavak |
| | | | | članak 46. |
| | | | | članak 47. stavak 1. |
| članak 16.a stavak 1. | | | | članak 47. stavak 2. |

| | | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|--|
| članak 16.a stavak 2. | | | | članak 47. stavak 3. prva i druga rečenica |
| | | | | članak 47. stavak 3. treća rečenica |
| | | | | članak 47. stavak 4. točka (a) |
| članak 16. stavak 3. | | | | članak 47. stavak 4. točke (b) i (c) |
| | | | | članak 47. stavak 4. točke (d) i (e) |
| | | | | članak 48. |
| članak 16.b | | | | članak 49. |
| članak 18. | | | | članak 50. |
| članak 19. stavak 1. prvi podstavak | | | | članak 51. stavak 1. prvi podstavak |
| | | | | članak 51. stavak 1. drugi podstavak |
| članak 19. stavak 1. drugi podstavak | | | | članak 51. stavak 1. treći podstavak |

| | | | | |
|---------------------------|--------------|--|--|---------------------------|
| članak 19. stavci 2. i 3. | | | | članak 51. stavci 2. i 3. |
| | | | | članak 52. |
| | | | | članak 53. |
| | | | | članak 54. |
| članak 20. | | | | članak 55. |
| članak 20.a | | | | članak 56. |
| | članak 127.a | | | članak 57. |
| | | | | članak 58. |
| | | | | članak 59. |
| | | | | članak 60. |
| | | | | članak 61. |
| | | | | članak 62. |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| | | članak 3. stavak 1. točka (a) prvi podstavak i točka (b) | | članak 63. stavak 1. |
| | | | | članak 63. stavak 2. |
| | | članak 3. stavak 2. | | članak 63. stavak 3. |
| | | članak 5. stavak 1. | | članak 64. stavak 1. |
| | | članak 5. stavak 2. | | članak 64. stavak 2. prvi podstavak |
| | | | | članak 64. stavak 2. drugi podstavak |
| | | članak 5. stavak 3. | | članak 64. stavak 3. |
| | | članak 5. stavak 4. i članak 5. stavak 5. | | članak 64. stavak 4. |
| | | | | članak 64. stavak 5. |
| | | članak 5. stavak 11. | | članak 65. |
| | | | | članak 66. |
| | | članak 5. stavak 9. | | članak 67. |

| | | | | |
|--|--|---------------------|--|---|
| | | članak 6. stavak 1. | | članak 68. stavak 1. uvodna rečenica točka (a) |
| | | | | članak 68. stavak 1. točke (b) i (c) |
| | | članak 9. stavak 1. | | članak 68. stavak 2. |
| | | članak 7. | | članak 69. |
| | | | | članak 70. |
| | | članak 8. stavak 1. | | članak 71. stavak 1. |
| | | | | članak 71. stavci od 2. do 3. i stavci 5. i 6. |
| | | članak 8. stavak 5. | | članak 71. stavak 7. |
| | | članak 8. stavak 3. | | članak 71. stavak 4. |
| | | | | članak 72. |
| | | članak 7. stavak 2. | | članak 73. |

| | | | | |
|--|--|--|---|-------------------------------|
| | | | članak 15. stavak 2. | članak 74. stavak 1. |
| | | | | članak 74. stavci 2., 3. i 4. |
| | | | članak 11. | članak 75. stavci 1. i 2. |
| | | | | članak 75. stavak 3. |
| | | | članak 16. | članak 76. stavci 1., 2. i 3. |
| | | | | članak 76. stavak 4. |
| | | | članak 17. stavci 1. i 2. | članak 77. stavak 1. |
| | | | | članak 77. stavci od 2. do 6. |
| | | | članci 12. i 13., članak 14. stavci 2. i 3. | članak 78. |
| | | | članak 14. stavak 1. | članak 79. |
| | | | članak 19. | članak 80. |
| | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|--------------------------|-------------------------------------|
| | | | članak 20. stavak 1. | članak 81. stavci 1. i 2. |
| | | | | članak 81. stavak 3. |
| | | | članak 20. stavak 2. | članak 81. stavak 4. |
| | | | | članak 82. |
| | | | | članak 82. stavak 3. |
| | | | | članak 83. |
| | | | članak 22. prva rečenica | članak 84. stavak 1. prva rečenica |
| | | | | članak 84. stavak 1. druga rečenica |
| | | | | članak 84. stavci 2. i 3. |
| | | | članak 10. | članak 85. stavak 1. |
| | | | | članak 85. stavak 2. |

| | | | | |
|--|--|--|----------------------|------------|
| | | | članak 23. stavak 1. | članak 86. |
| | | | članak 25. | članak 87. |
| | | | | članak 88. |
| | | | članak 26. | članak 89. |
| | | | članak 28. | članak 90. |
| | | | članak 46. | članak 91. |
| | | | članak 30. | članak 92. |
| | | | članak 38. stavak 1. | članak 93. |
| | | | članak 41. | članak 94. |
| | | | članak 44. | članak 95. |

| | | | | |
|-------------|--|--|---|-----------------------------------|
| | | | članak 39. stavak 1. i članak 40. stavak 1. | članak 96. |
| | | | članak 47. stavak 1. | članak 97. stavak 1. |
| | | | članak 47. stavak 3. | članak 97. stavak 2. |
| | | | članak 48. | članak 97. stavak 3. |
| | | | članak 50. stavak 1. | članak 98. uvodna rečenica |
| | | | | članak 98. točke od (a) do (h) |
| članak 21. | | | | članak 99. |
| članak 22. | | | | članak 100. |
| članak 24. | | | | članak 101. |
| članak 25. | | | | članak 102. |
| članak 25.a | | | | članak 103. |
| članak 26. | | | | članak 104. |

| | | | | |
|--------------|--|--|--|-------------|
| članak 27. | | | | članak 105. |
| članak 28. | | | | članak 106. |
| članak 28.a. | | | | članak 107. |
| članak 28.b | | | | članak 108. |
| članak 28.c | | | | članak 109. |
| članak 28.d | | | | članak 110. |
| članak 28.e | | | | članak 111. |
| članak 28.f | | | | članak 112. |
| | | | | članak 113. |
| | | | | članak 114. |
| | | | | članak 115. |
| | | | | članak 116. |
| | | | | članak 117. |
| | | | | članak 118. |

| | | | | |
|--|--|--|--|-------------|
| | | | | članak 119. |
| | | | | članak 120. |
| | | | | članak 121. |
| | | | | članak 122. |
| | | | | članak 123. |
| | | | | članak 124. |
| | | | | članak 125. |
| | | | | članak 126. |
| | | | | članak 127. |
| | | | | članak 128. |

| | | | | |
|----------------------|--|--|--|-----------------------|
| | | | | članak 129. |
| | | | | članak 130. |
| | | | | članak 131. |
| | | | | članak 132. |
| | | | | članak 133. |
| | | | | članak 134. |
| članak 55. | | | | članak 135. |
| članak 71. | | | | članak 136. |
| članak 64. stavak 2. | | | | članak 136. stavak 3. |
| članak 71.a | | | | članak 137. |
| članak 57. | | | | članak 138. |
| članak 59. | | | | članak 139. |

| | | | | |
|----------------------|--|--|--|-----------------------------------|
| članak 58. | | | | članak 140. |
| | | | | članak 141. stavci 1. i 2. |
| članak 77. | | | | članak 141. stavak 3. |
| članak 56. | | | | članak 142. |
| članak 65. | | | | članak 143. |
| članak 66. | | | | članak 144. |
| članak 64. | | | | članak 145. |
| | | | | članak 146. stavak 1. |
| članak 63. stavak 1. | | | | članak 146. stavak 2. |
| članak 61. | | | | članak 146. stavci od 3. do 6. |

| | | | | |
|-------------------------------------|--|--|--|---|
| članak 78. stavak 2. prva rečenica | | | | članak 146. stavak 8. prvi podstavak prva rečenica |
| | | | | članak 146. stavak 7. |
| | | | | članak 146. stavak 8. prvi podstavak druga i treća rečenica |
| članak 78. stavak 2. druga rečenica | | | | članak 146. stavak 8. drugi podstavak |
| | | | | članak 146. stavak 9. |
| članak 63. stavak 2. | | | | članak 147. |
| članak 5. stavak 2. | | | | članak 148. stavak 1. |
| članak 61. stavak 5. | | | | članak 148. stavak 2. |
| | | | | članak 148. stavak 3. |
| članak 61. stavak 2. | | | | članak 148. stavak 4. |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| članak 61. stavak 1. drugi i treći podstavak | | | | članak 148. stavak 5. |
| | | | | članak 148. stavci 6. i 7. |
| članak 61. stavak 8. | | | | članak 148. stavak 8. |
| članak 61.a stavak 6. | | | | članak 149. stavak 1. |
| članak 61.a stavci od 1. do 4. | | | | članak 149. stavci od 2. do 5. |
| članak 56. stavak 2. prvi podstavak | | | | članak 150. stavak 1. prvi podstavak |
| | | | | članak 150. stavak 1. drugi i treći podstavak |
| | | | | članak 150. stavci od 2. do 5. |
| članak 56. stavak 2. drugi podstavak | | | | članak 150. stavak 6. |
| članak 62. stavak 5. | | | | članak 151. stavak 1. |

| | | | | |
|---|--|--|--|---|
| članak 62. stavak 2. prvi podstavak | | | | članak 151. stavak 2. |
| | | | | članak 151. stavak 3. prvi podstavak |
| članak 62. stavak 4. drugi podstavak | | | | članak 151. stavak 3. drugi podstavak |
| članak 62. stavak 2. drugi podstavak | | | | članak 151. stavak 4. |
| | | | | članak 151. stavci 5., 6. i 7. |
| članak 62. stavak 1. prvi podstavak | | | | članak 152. stavak 1. prvi podstavak |
| | | | | članak 152. stavak 1. drugi podstavak |
| članak 62. stavak 1. drugi, treći i četvrti podstavak | | | | članak 152. stavak 1. od treće do petog podstavka |
| članak 62. stavak 3. | | | | članak 152. stavak 2. |
| članak 67. stavci od 1. do 4. | | | | članak 152. stavak 1. i stavci od 3. do 4. |
| članak 60. | | | | članak 153. |

| | | | | |
|--------------------------------|--|--|--|--|
| članak 67. stavak 5. | | | | članak 153. stavak 5. prvi podstavak prva rečenica |
| | | | | članak 154. |
| članak 67. stavci od 6. do 12. | | | | članak 154. stavci od 6. do 12. |
| članak 68. | | | | članak 155. |
| članak 69. | | | | članak 156. stavci 1. i 2. |
| | | | | članak 156. stavci od 3. do 6. |
| članak 72. | | | | članak 157. |
| članak 73. | | | | članak 158. |
| članak 74. | | | | članak 159. |

| | | | | |
|----------------------------|--|--|--|---------------------------------------|
| | | | | članak 160. prvi i drugi podstavak |
| članak 75. drugi podstavak | | | | članak 160. treći podstavak |
| | | | | članak 161. |
| | | | | članak 162. |
| članak 78. stavak 1. | | | | članak 163. |
| | | | | članak 164. |
| članak 80. | | | | članak 165. prvi i drugi podstavak |
| | | | | članak 165. treći podstavak |
| | | | | članak 166. |
| | | | | članak 167. |

| | | | | |
|--------------------------------|--|--|--|-----------------------|
| | | | | članak 168. |
| | | | | članak 169. |
| | | | | članak 170. |
| članak 84. | | | | članak 171. |
| članak 84.a | | | | članak 172. |
| članak 87. | | | | članak 173. |
| članak 87.a drugi podstavak | | | | članak 174. stavak 1. |
| članak 87.a | | | | članak 174. stavak 2. |
| članak 87.b | | | | članak 175. |
| | | | | članak 176. |
| | | | | članak 177. |

| | | | | |
|--------------------------------|--|--|--|---------------------------------------|
| | | | | članak 178. |
| | | | | članak 179. |
| | | | | članak 180. prvi i drugi podstavak |
| članak 90. | | | | članak 181. |
| PRILOG I. točke od 1. do 4. | | | | PRILOG I. točke od 1. do 4. |
| | | | | PRILOG I. točke od 5. do 6. |
| PRILOG II. | | | | PRILOG II. |
| | | | | PRILOG III. |
| | | | | PRILOG IV. |
| | | | | PRILOG V. |