

Bruxelles, 18. rujna 2026.
(OR. en)

7106/26

Međuinstitucijski predmet:
2023/0132(COD)

SAN 133
PHARM 32
MI 220
COMPET 290
ENV 204
PI 31
UK 58
CODEC 401

ZAKONODAVNI AKTI I DRUGI INSTRUMENTI

Predmet: Stajalište Vijeća u prvom čitanju s ciljem donošenja DIREKTIVE
EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA o Zakoniku Unije o lijekovima za
humanu primjenu i stavljanju izvan snage direktiva 2001/83/EZ i
2009/35/EZ

DIREKTIVA (EU) 2026/...
EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA

od ...

o Zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu
i stavljanju izvan snage direktiva 2001/83/EZ i 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 nacrtu zakonodavnog akta nacionalnim parlamentima,

uzimajući u obzir mišljenje Europskoga gospodarskog i socijalnog odbora¹,

nakon savjetovanja s Odborom regija,

u skladu s redovnim zakonodavnim postupkom²,

¹ SL C, C/2024/879, 6.2.2024., ELI: <http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj>.

² Stajalište Europskog parlamenta od 10. travnja 2024. (SL C, C/2025/1328, 13.3.2025., ELI: <http://data.europa.eu/eli/C/2025/1328/oj>) i stajalište Vijeća u prvom čitanju od ... (još nije objavljeno u Službenom listu). Stajalište Europskog parlamenta od ... (još nije objavljeno u Službenom listu).

budući da:

- (1) Opće farmaceutske zakonodavstvo Unije utvrđeno u, među ostalim, Direktivi 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća³, 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 njegove revizije. Tim zakonodavstvom uređuje se izdavanje odobrenja za stavljanje u promet svih lijekova za humanu primjenu utvrđivanjem uvjeta i postupaka za ulazak na tržište i ostanak na njemu. Temeljno je načelo da se odobrenje za stavljanje u promet izdaje samo za lijekove s povoljnim omjerom koristi i rizika nakon ocjene njihove kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti.
- (2) Posljednja sveobuhvatna revizija općeg farmaceutskog zakonodavstva Unije provedena je od 2001. do 2004., a nakon toga donesene su ciljane 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, i 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 nije optimalno za dotične populacije pacijenata. Nadalje, pojedini pacijenti možda ne osjete koristi od inovacija jer lijekovi možda nisu cjenovno pristupačni ili možda nisu stavljeni u promet u predmetnoj državi članici. Povećala se i svijest o utjecaju lijekova na okoliš. Nedavno je taj pravni okvir testiran na stres zbog pandemije bolesti COVID-19.

³ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>).

- (3) Ova Direktiva doprinosi provedbi pristupa „Jedno zdravlje”, pri čemu se naglašava dobro utvrđena međupovezanost zdravlja ljudi, zdravlja životinja i zdravlja ekosustava te potreba da se te tri dimenzije uzmu u obzir pri odgovaranju na prijetnje javnom zdravlju. Okolišni stres i degradacija okoliša, među ostalim gubitak bioraznolikosti, doprinose prijenosu bolesti između ljudi i životinja te teretu bolesti za ljude i životinje. K tome, zagađenje uzrokovano djelatnim farmaceutskim sastojcima negativno utječe na kvalitetu voda i ekosustavâ i uzrokuje brz porast antimikrobne rezistencije te predstavlja rizik za globalno javno zdravlje.
- (4) Ova Direktiva provodi se u okviru „Farmaceutske strategije za Europu”, koju je Komisija donijela u svojoj komunikaciji od 25. studenoga 2020. Usmjerena je na promicanje inovacija, posebno u području nezadovoljenih medicinskih potreba, ali i na smanjenje regulatornog opterećenja i utjecaja lijekova na okoliš, na stvaranje privlačnog okružja za istraživanja, razvoj i proizvodnju lijekova u Uniji, na osiguravanje pristupa pacijenata, među ostalim u pogledu cjenovne pristupačnosti, inovativnim i dokazanim lijekovima, uz poseban fokus na povećanje sigurnosti opskrbe i uklanjanje rizika od nestašica, uzimajući u obzir izazove s kojima se suočavaju manja tržišta Unije, te na stvaranje uravnoteženog i konkurentnog sustava kojim se osigurava da lijekovi ostanu cjenovno pristupačni za zdravstvene sustave i pacijente i da se istodobno nagrađuju inovacije.
- (5) Unija ovu Direktivu dopunjuje drugim mjerama, kao što je „Strategija za biološke znanosti” iznesena u komunikaciji Komisije od 2. srpnja 2025., za jačanje europskog farmaceutskog ekosustava kako bi se ubrzali istraživanja i razvoj novih lijekova i poduprle inovacije.

- (6) Za financiranje farmaceutskih istraživačkih projekata koristi se niz programa Unije, kao što su Obzor Europa, InvestEU, EU za zdravlje, kohezijska politika i program Digitalna Europa. Unija u svojem programu istraživanja prioritetom treba smatrati sudjelovanje u međudržavnoj suradnji kojom se omogućuje da se transnacionalnim istraživanjima zadovolje javnozdravstvene potrebe.
- (7) Zaštita javnog zdravlja osnovni je cilj svih pravila kojima se uređuju odobravanje, proizvodnja, nadzor, distribucija i primjena lijekova. Takvim bi se pravilima također trebalo osigurati slobodno kretanje lijekova i uklanjanje prepreka trgovini lijekovima za sve pacijente u Uniji.
- (8) Ova Direktiva usklađena je s ciljevima Unije u pogledu promicanja istraživanja, inovacija, digitalizacije, trgovine, međunarodnog razvoja i industrijske konkurentnosti.
- (9) Pravnim okvirom za lijekove za humanu primjenu trebalo bi također uzeti u obzir potrebe poduzeća u farmaceutskom sektoru i trgovinu lijekovima unutar Unije, bez ugrožavanja kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova.
- (10) Kao stranke Konvencije Ujedinjenih naroda o pravima osoba s invaliditetom od 12. prosinca 2006. Unija i njezine države članice obvezane su njezinim odredbama u okviru svojih nadležnosti. To uključuje pravo na pristup informacijama, kako je utvrđeno u članku 21. te konvencije, i pravo na uživanje najviših ostvarivih standarda zdravlja bez diskriminacije na temelju invaliditeta, kako je utvrđeno u članku 25. te konvencije.

- (11) Ovom se Direktivom održava razina usklađenosti koja je već postignuta u farmaceutskom zakonodavstvu Unije. 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 farmaceutskog zakonodavstva Unije i u evaluaciji njegova funkcioniranja, pravni okvir potrebno je prilagoditi znanstvenom i tehnološkom napretku, postojećim uvjetima na tržištu i gospodarskoj stvarnosti u Uniji. Znanstveni i tehnološki razvoj potiče inovacije i razvoj lijekova, među ostalim u terapijskim područjima u kojima još postoje nezadovoljene medicinske potrebe. Kako bi se taj razvoj iskoristio, farmaceutsko zakonodavstvo Unije trebalo bi prilagoditi znanstvenom napretku, primjerice u području genomike, najsuvremenijim lijekovima kao što su personalizirani lijekovi, novim terapijama i tehnološkim transformacijama kao što su analitika podataka, digitalni alati i upotreba umjetne inteligencije. Te prilagodbe doprinose i konkurentnosti farmaceutske industrije Unije.

- (12) Revizija Direktive 2001/83/EZ usmjerena na odredbe relevantne za postizanje njezinih specifičnih ciljeva. Ta revizija stoga obuhvaća sve odredbe osim onih koje se odnose na krivotvorene lijekove, homeopatske lijekove i tradicionalne biljne lijekove. Unatoč tome, radi jasnoće potrebno je Direktivu 2001/83/EZ staviti izvan snage i zamijeniti je novom direktivom. Stoga se postojeće odredbe Direktive 2001/83/EZ 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 Europskom agencijom za lijekove („Agencija”), Odbor za biljne lijekove zamjenjuje se radnom skupinom. Usto su zahtjevi u pogledu označivanja homeopatskih lijekova ažurirani kako bi uključivali dodatne informacije o interakciji homeopatskih lijekova i drugih lijekova.
- (13) Bez utjecanja na pravila utvrđena u ovoj Direktivi, države članice i dalje su jedine odgovorne za svoju nacionalnu sigurnost. Odgovorne su za obranu svojih temeljnih državnih funkcija, uključujući osiguravanje svoje teritorijalne cjelovitosti i zaštitu nacionalne sigurnosti. Osobito u skladu s člankom 346. UFEU-a nijedna država članica nije obvezna davati informacije ako smatra da bi njihovo otkrivanje bilo suprotno osnovnim interesima njezine sigurnosti. Zbog toga bi se države članice trebale moći izuzeti od nekih zahtjeva u pogledu informiranja povezanih sa stavljanjem lijekova u promet ako se ti lijekovi isporučuju u vojne ili obrambene svrhe te u mjeri u kojoj primjena takvih zahtjeva podrazumijeva rizik za nacionalnu sigurnost ili obranu.

- (14) Lijekovi za rijetke bolesti i lijekovi za djecu trebali bi podlijevati istim uvjetima kojima podliježu drugi lijekovi 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 utvrđeni u zasebnim pravnim aktima, trebalo uključiti u opći pravni okvir Unije za farmaceutsko zakonodavstvo kako bi se osigurale jasnoća i usklađenost svih mjera koje se primjenjuju na te lijekove. Nadalje, budući da pojedine lijekove odobrene za primjenu kod djece odobravaju države članice, u ovu bi Direktivu trebalo uključiti posebne odredbe u tom pogledu. Važno je uhvatiti se u koštac s problemima koji se odnose na lijekove za djecu, kao što je nepravodoban dovršetak pedijatrijskih kliničkih studija ili nepravodobno pribavljanje podataka potrebnih za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, što dovodi do znatnog kašnjenja u odobravanju lijekova za djecu u usporedbi s odobravanjem lijekova za odrasle.

- (15) Trebalo bi zadržati sustav direktive i uredbe za opće farmaceutske zakonodavstvo Unije kako bi se izbjegla fragmentacija nacionalnog zakonodavstva o lijekovima za humanu primjenu s obzirom na to da se nacionalno zakonodavstvo temelji na sustavu odobrenja za stavljanje u promet koja su izdala nadležna tijela država članica (nacionalna odobrenja za stavljanje u promet) i odobrenja za stavljanje u promet koja je izdala Unija (odobrenja za stavljanje u promet izdana prema centraliziranom postupku). Nacionalna odobrenja za stavljanje u promet izdaju se i njima se upravlja na temelju nacionalnog prava kojim se provodi farmaceutske zakonodavstvo Unije. Evaluacija općeg farmaceuskog zakonodavstva Unije nije pokazala da je odabir pravnog instrumenta prouzročio posebne probleme ili neusklađenost. Osim toga, mišljenje platforme REFIT navedeno u Godišnjem pregledu opterećenosti za 2019. pokazalo je da države članice ne podupiru preoblikovanje Direktive 2001/83/EZ u uredbu.

- (16) Ova Direktiva trebala bi djelovati u sinergiji s Uredbom (EU) 2026/... Europskog parlamenta i Vijeća⁴⁺ kako bi se omogućile inovacije i promicala konkurentnost farmaceutske industrije u Uniji, posebno mikropoduzeća te malih i srednjih poduzeća. U tom pogledu predlaže se uravnotežen sustav poticaja kojim se nagrađuju inovacije, posebno u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba, i inovacije koje proizlaze iz razvoja u Uniji. Nadalje, poduzeća se potiče da rano podnesu zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet unutar Unije kako bi se inovacije brže uvele u Uniju i ondje dovele do pacijenata. Kako bi regulatorni sustav bio učinkovitiji i poticajniji za inovacije, ovom se Direktivom također nastoje smanjiti administrativno opterećenje i pojednostavniti postupci za poduzeća.

⁴ Uredba (EU) .../... Europskog parlamenta i Vijeća od ... 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. 141/2000, Uredbe (EZ) br. 726/2004 i Uredbe (EZ) br. 1901/2006 (SL L ..., ELI: ...).

⁺ SL: molimo u tekst umetnuti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131 (COD)), a u pripadajuću bilješku broj, datum donošenja i upućivanje na objavu te uredbe, uključujući njezin broj ELI.

- (17) Definicije i područje primjene farmaceutskog zakonodavstva Unije trebalo bi pojasniti radi postizanja visokih standarda kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova te kako bi se odgovorilo na potencijalne regulatorne nedostatke, bez promjene općenitog područja primjene, uzrokovane znanstvenim i tehnološkim razvojem, čiji su primjeri lijekovi koji se proizvode u malim količinama, proizvodnja „uz bolnički krevet” ili personalizirani lijekovi koji ne uključuju industrijski proizvodni proces.
- (18) Kako bi se izbjeglo udvostručivanje zahtjeva u pogledu lijekova u ovoj Direktivi i u Uredbi (EU) 2026/...⁺, opći standardi u pogledu kakvoće, sigurnosti, djelotvornosti i okolišnih rizika lijekova utvrđeni u ovoj Direktivi trebali bi se primjenjivati na lijekove obuhvaćene nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet kao i na lijekove obuhvaćene odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku. Stoga bi zahtjevi u vezi sa zahtjevom za stavljanje lijeka u promet trebali vrijediti za obje skupine lijekova te bi se pravila o načinu izdavanja, informacijama o lijeku, regulatornoj zaštiti podataka i regulatornoj tržišnoj zaštiti kao i pravila o proizvodnji, opskrbi, oglašavanju i nadzoru i kontrolama i drugi zahtjevi trebali također primjenjivati na lijekove obuhvaćene odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku.

⁺ SL: molimo u tekst umetnuti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131 (COD)).

- (19) Za svaki se proizvod mora u svakom pojedinačnom slučaju utvrditi je li obuhvaćen definicijom lijeka, uzimajući u obzir čimbenike utvrđene u ovoj Direktivi, kao što su vrsta i veličina pakiranja lijeka ili njegova farmakološka, imunološka ili metabolička svojstva.
- (20) Kako bi se uzeli u obzir i pojava novih terapija i sve veći broj takozvanih graničnih proizvoda između sektora lijekova i drugih sektora, trebalo bi izmijeniti određene definicije i odstupanja radi izbjegavanja bilo kakvih dvojbi u pogledu primjenjivog zakonodavstva. Slično tome, trebalo bi pojasniti da bi se u situacijama u kojima je pojedini proizvod obuhvaćen definicijom lijeka na temelju ove Direktive, ali je obuhvaćen i definicijom proizvoda uređenog na temelju drugog zakonodavnog akta, trebala primjenjivati pravila za lijekove iz ove Direktive. Nadalje, kako bi se osigurala jasnoća primjenjivih pravila, također je primjereno poboljšati dosljednost terminologije koja se koristi u farmaceutskom zakonodavstvu Unije i jasno navesti koji su proizvodi isključeni iz područja primjene ove Direktive.

- (21) Novom definicijom tvari ljudskog podrijetla (SoHO) uvedenom Uredbom 2024/1938 Europskog parlamenta i Vijeća⁵ 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 primjenjivati 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 udruživanje darovanih tvari, sistematizaciju, ponovljivost i postupke koji se provode rutinski ili serijski, čime se dobiva proizvod standardizirane konzistencije. Udruživanje ograničenog broja darovanih tvari za pripremu tvari ljudskog podrijetla samo po sebi nije industrijski proces. Ako se proces odnosi na ekstrakciju djelatnog 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 proces odnosi na koncentraciju, odvajanje, inaktivaciju patogena ili izolaciju elemenata, ili kombinaciju tih postupaka, u pripremi tvari ljudskog podrijetla, takav se proces sam po sebi obično ne bi trebao smatrati promjenom njihovih inherentnih svojstava.

⁵ Uredba (EU) 2024/1938 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. lipnja 2024. o standardima kvalitete i sigurnosti za tvari ljudskog podrijetla namijenjene primjeni kod ljudi i stavljanju izvan snage direktiva 2002/98/EZ i 2004/23/EZ (SL L, 2024/1938, 17.7.2024., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj>).

- (22) U skladu s postojećim znanstvenim spoznajama hapteni u kombinaciji s endogenim nosačem alergeni su i takvima bi ih trebalo smatrati za potrebe farmaceutskog zakonodavstva.
- (23) Kako bi se izbjegle dvojbe, primjereno je istaknuti da sigurnost i kvaliteta ljudskih organa namijenjenih transplantaciji uređuju se isključivo Direktivom 2010/53/EU Europskog parlamenta i Vijeća⁶, a sigurnost i kvaliteta tvari ljudskog podrijetla namijenjene medicinski pomognutoj oplodnji uređuju se isključivo Uredbom (EU) 2024/1938.

⁶ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/53/oj>).

- (24) Lijekove za naprednu terapiju koji se pripremaju nerutinski u državi članici, u skladu s posebnim standardima kakvoće, i upotrebljavaju u istoj državi članici u bolnici pod isključivom stručnom odgovornošću liječnika kako bi odgovarali pojedinačnom liječničkom receptu za lijek posebno pripremljen za zadovoljavanje potreba pojedinačnog pacijenta, trebali bi biti predmetom izuzeća od općih uvjeta utvrđenih u ovoj Direktivi i u Uredbi (EU) 2026/...⁺, osiguravajući pritom da relevantna pravila Unije koja se odnose na kakvoću i sigurnost nisu ugrožena („lijekovi za naprednu terapiju pripremljeni na temelju bolničkog izuzeća”). Iskustvo je pokazalo da među državama članicama postoje znatne razlike u primjeni bolničkog izuzeća. Kako bi se unaprijedila primjena bolničkog izuzeća, ovom se Direktivom uvode mjere za prikupljanje i dostavljanje te godišnje preispitivanje podataka od strane nadležnih tijela kao i za njihovu objavu u registru od strane Agencije. Nadalje, Agencija bi na temelju doprinosa država članica trebala pripremiti izvješće o primjeni bolničkog izuzeća kako bi se ocijenilo bi li trebalo izraditi prilagođeni okvir za određene manje složene lijekove za naprednu terapiju koji su razvijeni i primjenjuju se na temelju bolničkog izuzeća. Ako se odobrenje za proizvodnju i primjenu lijeka za naprednu terapiju na temelju bolničkog izuzeća ukine zbog zabrinutosti u pogledu sigurnosti, relevantno nadležno tijelo države članice o tome bi trebala obavijestiti Agenciju, koja bi te informacije zatim trebala proslijediti nadležnim tijelima drugih država članica.

⁺ SL: molimo u tekst umetnuti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (25) Ovom Direktivom ne bi se trebala dovoditi u pitanje Direktiva Vijeća 2013/59/Euratom⁷, 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 u terapiji, pravila za odobrenja za stavljanje u promet, doziranje i put primjene moraju ispunjavati zahtjeve iz te direktive u pogledu pojedinačnog planiranja izlaganja ciljanih opsega i odgovarajuće provjere njihova izvršavanja uzimajući u obzir da doze usmjerene na opsege i tkiva koji nisu ciljani budu što je moguće niže i u skladu s namjeravanom radioterapijskom svrhom izlaganja.

⁷ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2013/59/oj>).

- (26) U interesu javnog zdravlja, stavljanje lijeka u promet u Uniji trebalo bi dopustiti samo ako je za taj lijek izdano odobrenje za stavljanje u promet i ako su dokazane kakvoća, sigurnost i djelotvornost lijeka. Međutim, trebalo bi predvidjeti izuzeća od tih zahtjeva za situacije u kojima postoji hitna potreba za primjenom lijeka kako bi se odgovorilo na posebne potrebe pojedinačnih pacijenata ili u slučaju mogućeg ili potvrđenog širenja patogenih uzročnika bolesti, toksina, kemijskih agensa ili nuklearnog zračenja koji bi mogli uzrokovati štetu. Osobito bi, radi zadovoljenja posebnih potreba, državama članicama trebalo dopustiti da iz zahtjeva utvrđenih u ovoj Direktivi izuzmu lijekove izdane na temelju nepoticane narudžbe u dobroj vjeri ili očekivane nepoticane narudžbe u dobroj vjeri, koji su pripremljeni ili se primjenjuju u skladu sa specifikacijama ovlaštenog zdravstvenog djelatnika i namijenjeni su zadovoljavanju posebnih potreba pojedinačnih pacijenata pod izravnom osobnom odgovornošću tog ovlaštenog zdravstvenog djelatnika. Državama članicama također bi trebalo dopustiti da privremeno odobre primjenu i distribuciju neodobrenog lijeka kao odgovor na moguće ili potvrđeno širenje patogenih uzročnika bolesti, toksina, kemijskih agensa ili nuklearnog zračenja koji bi mogli uzrokovati štetu.

- (27) Ljekarne, uključujući bolničke ljekarne, imaju ključnu ulogu u opskrbi pacijenata lijekovima. One pripremaju posebne lijekove, poznate kao magistralni pripravci, prilagođene posebnim potrebama pojedinačnih pacijenata na temelju pisanih uputa liječnika. U određenim situacijama, kako bi se zadovoljile potrebe pojedinačnih pacijenata potrebno je da se ti magistralni pripravci pripreme unaprijed na temelju očekivanih liječničkih recepata u utvrđenom razdoblju. To bi moglo uključivati situacije u kojima je potrebno da magistralni pripravci budu odmah dostupni ili situacije u kojima je prethodna priprema potrebna kako bi se osigurali točnost doze ili kakvoća lijeka. Isključivo financijski razlozi ne bi trebali biti opravdanje za korištenje te mogućnosti.
- (28) Ljekarne su osim toga odgovorne za izradu standardnih lijekova, poznatih kao galenski pripravci. Ti se lijekovi izrađuju u skladu s utvrđenim smjernicama koje se nalaze u farmakopejama. Galenski pripravci namijenjeni su općoj uporabi i usklađeni su sa standardiziranim receptima koje su utvrdila ovlaštena farmaceutska tijela. Za razliku od magistralnih pripravaka, galenski pripravci nisu prilagođeni pojedinačnim pacijentima. Općenito, te bi pripravke trebalo izuzeti od zahtjeva u pogledu odobrenja utvrđenih u ovoj Direktivi, ali bi trebali i dalje podlijevati nacionalnim propisima.

- (29) U iznimnim slučajevima, kako bi se pacijentima u pojedinoj državi članici osigurala dostupnost posebnih lijekova ili primjerenih alternativa, ta država članica trebala bi moći te lijekove privremeno izuzeti od zahtjeva utvrđenih u ovo Direktivi radi zadovoljenja posebnih potreba pojedinačnih pacijenata u toj državi članici. Osim toga, radi učinkovitog ublažavanja nestašica u pojedinoj državi članici važno je odgovoriti na potrebe pacijenata na razini populacije i dopustiti pripremu takvih lijekova, podložno strogim uvjetima. Svi ostali razlozi, kao što su financijski interesi, ne bi trebali biti opravdanje za dopuštanje tih izuzeća. Takva izuzeća nikada ne bi trebala imati za cilj narušavanje tržišnog natjecanja i trebalo bi ih usko tumačiti te bi ih trebalo upotrebljavati samo za ublažavanje ili uklanjanje nestašice u državi članici ili u situaciji u kojoj na tržištu nije dostupan relevantan odobreni lijek. Države članice u svakom bi slučaju trebale poduzeti sve što je u njihovoj moći kako bi pronašle primjerene alternative u skladu s pravilima utvrđenima u ovoj Direktivi i Uredbi (EU) 2026/...⁺.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (30) Poznato je da bolji pristup informacijama doprinosi svijesti javnosti o ocjenjivanju i odobravanju lijekova. Pri ocjenjivanju zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet nadležno tijelo države članice trebalo bi za lijek sastaviti izvješće o ocjeni kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti te procjeni rizika za okoliš, ovisno o slučaju, i razlozima za svoje mišljenje. Nadležno tijelo države članice trebalo bi, nakon što izbriše sve informacije poslovno povjerljive prirode, objaviti sažetak izvješća o ocjeni i sažetak procjene rizika za okoliš, napisane na način koji je razumljiv javnosti. U mjeri u kojoj bi informacije iz procjene rizika za okoliš uključivale informacije o okolišu u smislu Direktive 2003/4/EZ Europskog parlamenta i Vijeća⁸, trebale bi se primjenjivati odredbe te direktive.
- (31) Odluke o odobrenju za stavljanje u promet trebalo bi donositi na temelju objektivnih znanstvenih kriterija kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti predmetnog lijeka, isključujući pritom gospodarske ili druge aspekte. Međutim, države članice trebale bi imati mogućnost da u iznimnim slučajevima zabrane primjenu određenih lijekova na svojem državnom području.
- (32) Podaci i dokumenti koje treba priložiti zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebali bi dokazati da je terapijska djelotvornost lijeka veća od potencijalnih rizika. Omjer koristi i rizika svih lijekova ocjenjuje se u trenutku njihova stavljanja u promet i u bilo kojem drugom trenutku koji nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, smatra prikladnim.

⁸ Direktiva 2003/4/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 28. siječnja 2003. o javnom pristupu informacijama o okolišu i stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 90/313/EEZ (SL L 41, 14.2.2003., str. 26., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/4/oj>).

- (33) U kontekstu razvoja i odobravanja lijekova ključno je posvetiti posebnu pozornost sastavu kliničkih ispitivanja kako bi se osigurali sveobuhvatni klinički podaci i, prema potrebi, rodna jednakost.
- (34) S obzirom na to da se pokazalo da su tržišne sile same po sebi nedovoljne za poticanje odgovarajućih istraživanja, razvoja i odobravanja za stavljanje u promet lijekova za pedijatrijsku populaciju, trebalo bi uspostaviti sustav koji uključuje obveze, nagrade i poticaje.
- (35) Stoga je potrebno uvesti zahtjev u pogledu novih lijekova ili u pogledu razvoja pedijatrijskih indikacija već odobrenih lijekova zaštićenih 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 pacijenata, osobito djece, nepotrebnim kliničkim ispitivanjima ili zbog prirode lijekova, taj se zahtjev ne bi trebao primjenjivati na generičke lijekove ili bioslične lijekove i lijekove odobrene postupkom provjerene medicinske uporabe, kao ni na homeopatske lijekove i tradicionalne biljne lijekove odobrene pojednostavnjenim postupcima registracije utvrđenima u ovoj Direktivi.

- (36) Kako bi se osiguralo da su podaci na temelju kojih se izdaje odobrenje za stavljanje u promet u vezi s pedijatrijskom primjenom lijeka koji treba odobriti na temelju ove Direktive i Uredbe (EU) 2026/...⁺ ispravno dobiveni, nadležno tijelo države članice trebalo bi provjeriti usklađenost s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja te eventualna izuzeća i odgode tijekom znanstvene ocjene valjanih zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
- (37) Za lijekove obuhvaćene svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju Uredbe (EZ) br. 469/2009 Europskog parlamenta i Vijeća⁹, šestomjesečno produljenje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti trebalo bi dodijeliti kao nagradu ako su se poštivale sve mjere uvrštene u prihvaćeni plan pedijatrijskog istraživanja, a relevantne informacije o rezultatima provedenih studija uključene su u informacije o lijeku.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

⁹ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/469/oj>).

- (38) Određene podatke i dokumente koje je obično potrebno uključiti u zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne bi trebalo zahtijevati ako je lijek generički lijek ili bioslični lijek koji je odobren ili je bio odobren u Uniji. I generički lijekovi i bioslični lijekovi važni su za osiguravanje pristupa lijekovima za širu populaciju pacijenata po pristupačnijim cijenama i za stvaranje konkurentnog unutarnjeg tržišta. U zajedničkoj izjavi nadležna 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 njihovim referentnim lijekom i da su stoga međusobno zamjenjivi te da se mogu upotrebljavati umjesto svojeg referentnog lijeka (ili obrnuto) ili zamijeniti drugim biosličnim lijekom istog referentnog lijeka.
- (39) Iskustvo je pokazalo da je preporučljivo precizno navesti slučajeve u kojima nije potrebno priložiti rezultate toksikoloških i farmakoloških ispitivanja ili kliničkih studija radi dobivanja odobrenja za stavljanje u promet za lijek koji je u osnovi sličan već odobrenom lijeku, osiguravajući pritom da se inovativna poduzeća ne dovede u nepovoljan položaj. Za takve specifične kategorije lijekova skraćeni postupak podnositeljima zahtjeva trebao bi omogućiti da se oslone na podatke koje su dostavili prethodni podnositelji zahtjeva i da stoga dostave samo određenu dokumentaciju.

- (40) Za generičke lijekove trebalo bi dokazati samo istovjetnost generičkog lijeka s referentnim lijekom. Za bioslične lijekove nadležnim bi tijelima država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju, trebalo dostaviti samo rezultate ispitivanja i studija usporedivosti. Za hibridne lijekove, tj. ako lijek nije obuhvaćen definicijom generičkog lijeka ili biosličnog lijeka ili ima drukčiju jačinu, farmaceutski oblik, put primjene ili terapijske indikacije u usporedbi s referentnim lijekom, trebalo bi dostaviti rezultate relevantnih 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 biohibridne lijekove, tj. ako bioslični lijek nije obuhvaćen definicijom biosličnog lijeka ili ima drukčiju jačinu, farmaceutski oblik, put primjene ili terapijske indikacije u usporedbi s referentnim biološkim lijekom. Ako je primjenjivo, znanstvenom vezom trebalo bi utvrditi da se djelatna tvar hibridnog lijeka ili biohibridnog lijeka ne razlikuje znatno po svojstvima kada je riječ o sigurnosti ili djelotvornosti. Ako se ona znatno razlikuje u pogledu tih svojstava, podnositelj zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet trebao bi podnijeti potpuni zahtjev.

- (41) Regulatorno odlučivanje o razvoju, odobravanje za stavljanje u promet i nadzor lijekova trebalo bi biti moguće podržati pristupom zdravstvenim podacima i analizom takvih podataka, uključujući, prema potrebi, podatke iz prakse, odnosno zdravstvene podatke dobivene izvan kliničkih studija. Nadležna tijela država članica ili Agencija, ovisno o slučaju, trebali bi moći upotrebljavati takve podatke, među ostalim putem interoperabilne infrastrukture europskog prostora za zdravstvene podatke. Podaci dobiveni *in silico* metodama, kao što su, prema potrebi, računalno modeliranje i simuliranje, molekularno modeliranje, mehanističko modeliranje, digitalni blizanci i umjetna inteligencija, mogli bi se također upotrebljavati za potporu donošenju regulatornih odluka.

- (42) U svim studijama u kojima se koriste životinje, koje pružaju bitne informacije o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijeka, trebalo bi uzeti u obzir načela zamjene, smanjenja i poboljšanja i primjenjivati ih u skladu s Direktivom 2010/63/EU Europskog parlamenta i Vijeća¹⁰ ako se odnose na skrb o živim životinjama i njihovo korištenje u znanstvene svrhe te bi se njima trebalo služiti samo ako je to potrebno i trebalo bi ih optimizirati kako bi dale 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 i trebali bi slijediti dostupne smjernice Agencije i Međunarodnog vijeća za usklađivanje tehničkih zahtjeva u pogledu lijekova za humanu primjenu. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne bi smio provoditi ispitivanja na životinjama ako su dostupne znanstveno zadovoljavajuće metode ispitivanja koje ne uključuju 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. Ako nisu dostupne znanstveno zadovoljavajuće metode ispitivanja koje ne uključuju ispitivanja na životinjama, podnositelji zahtjeva koji koriste ispitivanja na životinjama trebali bi osigurati da se primjenjuju pravila Direktive 2010/63/EU, među ostalim načela smanjenja i poboljšanja ispitivanja na životinjama u znanstvene svrhe u pogledu svih studija na životinjama provedenih u svrhu potkrepljivanja zahtjeva.

¹⁰ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>).

- (43) Trebalo bi uspostaviti postupke za olakšavanje zajedničkih ispitivanja na životinjama, kad god je to moguće, kako bi se spriječilo nepotrebno ispitivanje na živim životinjama u skladu s Direktivom 2010/63/EU. Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali bi učiniti sve što mogu da ponovno iskoriste rezultate studija na životinjama i da objave rezultate dobivene studijama na životinjama. U slučaju zahtjevâ za odobrenje prema skraćenom postupku podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi upućivati na relevantne studije provedene za referentni lijek.
- (44) Kad je riječ o kliničkim ispitivanjima, posebno onima koja se provode izvan Unije, lijekova koji se namjeravaju odobriti za stavljanje u promet u Uniji, u trenutku evaluacije zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet trebalo bi provjeriti jesu li ispitivanja provedena u skladu s načelima dobre kliničke prakse i etičkim zahtjevima jednakovrijednima onima iz Uredbe (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća¹¹.

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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj>).

- (45) U određenim okolnostima postoji mogućnost da se odobrenja za stavljanje u promet izdaju, podložno posebnim obvezama ili uvjetima, kao uvjetna odobrenja ili odobrenja u iznimnim okolnostima. Ovom bi Direktivom trebalo dopustiti da se, u sličnim okolnostima, odobrenja za nove terapijske indikacije za lijekove sa standardnim odobrenjem za stavljanje u promet izdaju kao uvjetna odobrenja ili odobrenja u iznimnim okolnostima. Lijekovi za koje je izdano uvjetno odobrenje ili odobrenje u iznimnim okolnostima u načelu bi trebali udovoljavati zahtjevima koji vrijede za standardno odobrenje za stavljanje u promet, uz iznimku posebnih odstupanja ili uvjeta navedenih u relevantnom uvjetnom odobrenju ili relevantnom odobrenju u iznimnim okolnostima za stavljanje u promet i trebali bi podlijevati posebnom preispitivanju ispunjavanja uvedenih posebnih uvjeta ili obveza. Na takve bi se slučajeve razlozi za odbijanje odobrenja za stavljanje u promet trebali primjenjivati *mutatis mutandis*.
- (46) U opravdanim slučajevima, čak i ako su dostavljeni sveobuhvatni podaci o sigurnosti i djelotvornosti, nadležna tijela država članica mogla bi odrediti provođenje studija nakon izdavanja odobrenja kako bi se poboljšala sigurna i učinkovita uporaba lijeka ili omogućila optimizacija liječenja na temelju dokaza.

- (47) Nadalje, nositeljima odobrenja za stavljanje u promet trebalo bi biti moguće odrediti obvezu provođenja studija za procjenu rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja, obvezu prikupljanja podataka o praćenju ili informacija o primjeni ili obvezu provođenja odgovarajućih mjera za ublažavanje rizika ako je nakon stavljanja lijeka u promet potrebno dodatno istražiti ili ublažiti utvrđene ili moguće bojazni u pogledu rizika za okoliš ili javno zdravlje, uključujući antimikrobnu rezistenciju.
- (48) Ako nadležna tijela smatraju da postoje razlozi za sumnju da bi lijek mogao predstavljati potencijalno ozbiljan rizik za javno zdravlje, trebalo bi provesti znanstvenu evaluaciju lijeka, podložno relevantnim postupcima, nakon koje se donosi odluka o zadržavanju, izmjeni, suspenziji ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet. Nadležna tijela također bi trebala moći djelovati ako se ne ispune uvjeti povezani s odobrenjem, uključujući obvezu provođenja studija za procjenu rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja.

- (49) Uz iznimku lijekova koji podliježu izdavanju odobrenja za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku uspostavljenom Uredbom (EU) 2026/...⁺, odobrenje za stavljanje lijeka u promet trebalo bi izdati nadležno tijelo u jednoj državi članici. Kako bi se izbjegla nepotrebna administrativna i financijska opterećenja za podnositelje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nadležna tijela država članica, potpuno i temeljito ocjenjivanje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebalo bi provesti samo jedanput. Primjereno je stoga utvrditi posebne postupke za uzajamno priznavanje nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet. Nadalje, trebalo bi biti moguće isti zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema decentraliziranom postupku istodobno podnijeti u više država članica u svrhu zajedničkog ocjenjivanja pod vodstvom jedne od predmetnih država članica.
- (50) Štoviše, u okviru tih postupaka odobravanja trebalo bi utvrditi pravila za rješavanje, bez nepotrebne odgode, eventualnih neslaganja među državama članicama u koordinacijskoj skupini za decentralizirane postupke i postupke uzajamnog priznavanja („koordinacijska skupina”) u vezi s lijekovima. Ako dođe do 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 spornim pitanjima koja bi trebala biti obvezujuća za predmetne države članice. Tu bi odluku trebalo donijeti brzim postupkom kojim se osigurava bliska suradnja Komisije i država članica.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (51) U slučajevima velikih neslaganja koja se ne mogu riješiti, predmet bi trebalo riješiti odlukom Komisije. Međutim, trebalo bi biti moguće predmet uputiti Odboru za lijekove za humanu primjenu radi znanstvenog mišljenja prije nego što Komisija donese svoju odluku putem provedbenog akta.
- (52) U svrhu bolje zaštite javnog zdravlja i izbjegavanja nepotrebnog udvostručivanja rada tijekom razmatranja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijekova u promet, države članice trebale bi sustavno sastavljati izvješće o ocjeni za svaki lijek koji odobre i na zahtjev ta izvješća razmjenjivati. Nadalje, država članica trebala bi moći suspendirati razmatranje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji se aktivno razmatra u drugoj državi članici u cilju priznavanja odluke koju donese potonja država članica.
- (53) Kako bi se osigurao što širi pristup lijekovima, država članica koja je zainteresirana za to da ima pristup određenom lijeku za koji se zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnosi prema decentraliziranom postupku ili postupku uzajamnog priznavanja trebala bi imati mogućnost uključiti se u postupak i postati država članica na koju se odnosi taj postupak.
- (54) Kako bi se povećala dostupnost lijekova, posebno na manjim tržištima, u slučajevima kada podnositelj zahtjeva ne podnese zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u okviru postupka uzajamnog priznavanja u određenoj državi članici, ta bi država članica trebala moći odobriti stavljanje lijeka u promet ako je to opravdano razlozima zaštite javnog zdravlja.

- (55) U slučaju generičkih lijekova za koje je referentnom lijeku izdano 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, odnosno nacionalni postupak ili centralizirani postupak, pod određenim uvjetima. Slično tome, decentralizirani postupak ili postupak uzajamnog priznavanja trebali bi ostati dostupni kao mogućnost za određene lijekove, čak i ako oni 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 postupke za uključivanje drugih predmetnih država članica u postupak izdavanja odobrenja za stavljanje u promet stoga trebalo dodatno pojednostavniti.
- (56) Pojednostavnjenje postupaka ne bi smjelo utjecati na standarde ili na kvalitetu znanstvene evaluacije lijekova kako bi se zajamčile kakvoća, sigurnost i djelotvornost lijekova te bi stoga razdoblje za znanstvenu evaluaciju, u načelu, trebalo ostati isto. Međutim, ovom se Direktivom predviđa skraćivanje ukupnog razdoblja za postupak izdavanja odobrenja za stavljanje u promet s 210 dana na 180 dana.
- (57) Države članice trebale bi osigurati da nadležnim tijelima država članica budu dostupna odgovarajuća financijska sredstva kako bi mogla obavljati svoje zadaće na temelju ove Direktive i Uredbe (EU) 2026/...⁺. Osim toga, države članice trebale bi osigurati da nadležna tijela država članica izdvajaju odgovarajuća sredstva u svrhu njihova doprinošenja radu Agencije, uzimajući u obzir naknadu koju primaju od Agencije na temelju troškova.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (58) Kad je riječ o pristupu lijekovima, ranijim izmjenama farmaceutskog zakonodavstva Unije to se pitanje nastojalo riješiti uvođenjem ubrzanog postupka ocjene zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili dopuštanjem izdavanja uvjetnih odobrenja za stavljanje u promet za lijekove koji odgovaraju na nezadovoljene medicinske potrebe. Iako se tim mjerama ubrzalo odobravanje inovativnih i obećavajućih terapija u pojedinim područjima, određeni prioriteti u području javnog zdravlja ostali su neriješeni. Usto ti lijekovi ne dopiru uvijek do pacijenata, a pacijenti u Uniji još uvijek nemaju istu razinu pristupa lijekovima. 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 da ih povuku iz prometa, često iz komercijalnih razloga. Nacionalne politike određivanja cijena i naknade troškova, broj stanovnika, organizacija zdravstvenih sustava i nacionalni administrativni postupci daljnji su čimbenici koji utječu na stavljanje lijekova na tržište i pristup pacijenata lijekovima.

- (59) Suočavanje s pitanjima nejednakog pristupa pacijenata lijekovima i cjenovne pristupačnosti lijekova postali su glavni prioriteti Farmaceutske strategije za Europu, kako je također istaknuto u zaključcima Vijeća od 17. lipnja 2016. o jačanju ravnoteže u farmaceutskim sustavima u Europskoj uniji i državama članicama¹² i od 15. lipnja 2021. o pristupu lijekovima i medicinskim proizvodima za snažniji i otporan EU¹³ i u Rezoluciji Europskog parlamenta od 2. ožujka 2017. o mogućnostima EU-a za poboljšanje pristupa lijekovima¹⁴. Države članice pozvale su da se revidiraju mehanizmi i uvedu poticaji za razvoj lijekova u skladu s razinom nezadovoljenih medicinskih potreba te da se istodobno osiguraju održivost zdravstvenog sustava, pristup pacijenata lijekovima i dostupnost cjenovno pristupačnih lijekova u svim državama članicama. Za razumijevanje postignutih rezultata važno je pratiti i evaluirati pristup lijekovima na razini Unije.
- (60) Pristup lijekovima uključuje i element cjenovne pristupačnosti. U tom se pogledu farmaceutskim zakonodavstvom Unije poštuje nadležnost država članica u području određivanja cijena i naknade troškova. Njime se na komplementaran način želi pozitivno utjecati na cjenovnu pristupačnost i održivost zdravstvenih sustava s pomoću mjera kojima se podupire tržišno natjecanje s generičkim lijekovima i biosličnim lijekovima. Zbog tržišnog natjecanja s generičkim lijekovima i biosličnim lijekovima trebao bi se zauzvrat poboljšati i pristup pacijenata lijekovima.

¹² SL C 269, 23.7.2016., str. 31.

¹³ SL C 269I, 7.7.2021., str. 3.

¹⁴ SL C 263, 25.7.2018., str. 4.

- (61) Kako bi se osigurao dijalog svih sudionika u životnom ciklusu lijekova, u Odboru za farmaceutiku trebalo bi se raspravljati o pitanjima politika povezanim s primjenom pravila o pristupu i dostupnosti lijekova. Komisija bi trebala prema potrebi moći pozvati tijela odgovorna za procjenu zdravstvenih tehnologija iz Uredbe (EU) 2021/2282 Europskog parlamenta i Vijeća¹⁵ ili nacionalna tijela odgovorna za određivanje cijena i naknadu troškova da sudjeluju u raspravama Odbora za farmaceutiku.
- (62) 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 povećala 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 kontinuiranu dobrovoljnu suradnju u cilju razmjene informacija i primjera najbolje prakse u području politika određivanja cijena, plaćanja i nabave kako bi se povećale cjenovna pristupačnost i troškovna učinkovitost lijekova te održivost zdravstvenih sustava. Komisija je predana jačanju te suradnje i daljnjem podupiranju razmjene informacija među nacionalnim tijelima, među ostalim o javnoj nabavi lijekova, uz potpuno poštovanje nadležnosti država članica u tom području. Komisija bi također trebala moći pozvati članove NCAPR-a da sudjeluju u raspravama Odbora za farmaceutiku o temama koje mogu utjecati na politike određivanja cijena ili naknade troškova, kao što su poticaji za stavljanje na tržište predviđeni u ovoj Direktivi.

¹⁵ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj>).

- (63) Zajedničkom nabavom, bilo unutar jedne zemlje ili u više zemalja, mogu se poboljšati pristup lijekovima, cjenovna pristupačnost lijekova i sigurnost opskrbe lijekovima, posebno kad je riječ o manjim zemljama. Države članice zainteresirane za zajedničku nabavu lijekova mogu primijeniti Direktivu 2014/24/EU Europskog parlamenta i Vijeća¹⁶, kojom se utvrđuju postupci nabave za javne naručitelje, te uredbe (EU) 2022/2371¹⁷ i (EU, Euratom) 2024/2509¹⁸ Europskog parlamenta i Vijeća. 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.

¹⁶ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2014/24/oj>).

¹⁷ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj>).

¹⁸ Uredba (EU, Euratom) 2024/2509 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. rujna 2024. o financijskim pravilima koja se primjenjuju na opći proračun Unije (SL L, 2024/2509, 26.9.2024., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/2509/oj>).

- (64) 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 nezadovoljene medicinske potrebe odražava znanstveni i tehnološki razvoj i postojeće spoznaje o nedovoljno pokrivenim bolestima, Agencija bi trebala u obliku znanstvenih smjernica utvrditi uvjete koji se odnose na klinički relevantno povećanje djelotvornosti ili sigurnosti uz barem usporedivu djelotvornost, u usporedbi s postojećim lijekovima ili drugim metodama prevencije, dijagnoze ili liječenja odobrenima u Uniji. Smjernice bi trebale obuhvaćati parametre kliničke djelotvornosti kao što su preživljavanje, simptomi i kvaliteta života povezana sa zdravljem te parametre kliničke sigurnosti kao što su nuspojave te pružiti dodatne tehničke pojedinosti o njihovom ocjenjivanju. Agencija bi u okviru postupka savjetovanja uspostavljenog Uredbom (EU) 2026/...⁺ trebala zatražiti informacije od širokog raspona nadležnih tijela ili tijela aktivnih tijekom životnog ciklusa lijekova te ujedno uzeti u obzir znanstvene inicijative na razini Unije ili među državama članicama povezane s analizom nezadovoljenih medicinskih potreba, teretom bolesti i utvrđivanjem prioriteta za istraživanje i razvoj. Agencija bi također trebala zatražiti informacije od drugih relevantnih dionika, uključujući relevantne populacije pacijenata.
- (65) Uključivanje novih terapijskih indikacija za odobreni lijek doprinosi poboljšanju pristupa pacijenata dodatnim terapijama i stoga bi ga trebalo poticati.
- (66) Trebalo bi podupirati prenamjenu lijekova za nove terapijske indikacije jer ona pacijentima može donijeti znatne zdravstvene koristi na pravodoban i cjenovno pristupačan način.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (67) Kad je riječ o zahtjevima 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, u skladu sa znanstvenim savjetima koje je pružila Agencija. Cilj je toga doprinijeti generiranju usporedivih kliničkih dokaza koji su relevantni i koji se stoga mogu upotrijebiti kao pomoć u kasnijim procjenama zdravstvenih tehnologija i odlukama država članica o određivanju cijena i naknadi troškova.
- (68) Nadležna tijela država članica i Agencija trebali bi pri pružanju znanstvenih savjeta prije izdavanja odobrenja podupirati osmišljavanje usporednih kliničkih ispitivanja, kad god je to moguće.
- (69) Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji je stavljen u promet u državi članici trebao bi, u granicama svoje odgovornosti, osigurati odgovarajuću i kontinuiranu opskrbu lijekom tijekom cijelog njegova životnog vijeka, među ostalim tako da osigura odgovarajuće razine zaliha veleprodajnim subjektima, ljekarnama ili drugim osobama ovlaštenima za opskrbu lijekovima kako bi se zadovoljile potrebe pacijenata u predmetnoj državi članici. Države članice mogu u svojem nacionalnom zakonodavstvu utvrditi obvezu nositelja odobrenja za stavljanje u promet da osigura dostatnu opskrbu veleprodajnih subjekata lijekovima kako bi se zajamčilo da su zadovoljene potrebe pacijenata u predmetnim državama članicama.

- (70) Pristup lijekovima u svim državama članicama i jamčenje pravodobne, stabilne, pouzdane i visokokvalitetne opskrbe lijekovima ključni su ciljevi za postizanje opće visoke razine zaštite zdravlja ljudi u državama članicama, čime se doprinosi zaštiti zdravlja i života ljudi u Uniji. Odgovornost za osiguravanje pravodobne, primjerene i kontinuirane opskrbe lijekovima kako bi se zadovoljile potrebe pacijenata u državi članici najvećim dijelom počiva na nositelju odobrenja za stavljanje u promet. U načelu, kad se izda odobrenje za stavljanje u promet, nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijek stavlja u promet na vlastitu inicijativu. Međutim, praksa pokazuje da se u određenim državama članicama odobreni lijekovi ne stavljaju u promet, da se njihovo stavljanje u promet odgađa ili da se u promet stavljaju u količinama koje ne odgovaraju potrebama tih država članica. Stoga bi države članice trebale, na temelju zaštite javnog zdravlja, uz dužno poštovanje načela proporcionalnosti i u skladu s pravom Unije, posebno u pogledu slobodnog kretanja robe i tržišnog natjecanja, moći od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zahtijevati određene mjere kako bi ispunio svoje obveze u pogledu stavljanja na tržište lijekova i opskrbe lijekovima iz ove Direktive i Uredbe (EU) 2026/...⁺. S tim bi ciljem države članice trebale moći od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zahtijevati da poduzme jednu ili više sljedećih mjera: da podnese valjani zahtjev za određivanje cijena i naknadu troškova, da sudjeluje u svim relevantnim nacionalnim ili Unijanim postupcima javne nabave ili da izradi i provede plan uvođenja koji je prihvatljiv za predmetnu državu članicu. Provedbom plana uvođenja trebala bi se osigurati dostatna i kontinuirana opskrba kako bi se zadovoljile potrebe pacijenata u predmetnoj državi članici.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (71) Cilj je plana uvođenja osigurati predvidljivu i kontinuiranu opskrbu lijekovima u određenoj državi članici. Njime se odgovara na potrebu za koordiniranim planiranjem između nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nadležnih tijela država članica. Plan uvođenja nacionalnim tijelima omogućio bi da predvide dostupnost i planiraju javnozdravstvene mjere, a poduzećima da planiraju proizvodnju i distribuciju. Slijedom zahtjeva države članice nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi izraditi nacrt plana uvođenja u kojem se navode količine lijeka i vremenski raspored opskrbe lijekom tijekom određenog razdoblja, uzimajući u obzir potrebe za opskrbom koje je navela država članica i druge objektivne aspekte, kao što su proizvodni ili distribucijski kapacitet. Na temelju nacrtu plana uvođenja koji je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet predmetna država članica i nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebali bi raspraviti plan, za koji će predmetna država članica trebati dati konačnu suglasnost. I država članica i nositelj odobrenja za stavljanje u promet kasnije mogu zahtijevati ažuriranje plana uvođenja kako bi se uzele u obzir sve važne promjene, kao što su promjene potražnje ili promjene proizvodnog ili distribucijskog kapaciteta. Kad je riječ o izradi, usuglašavanju, prilagodbi i učinkovitoj provedbi plana uvođenja, nositelj odobrenja za stavljanje u promet i država članica trebali bi biti obvezni u potpunosti surađivati i pružati pravodobne i točne informacije.
- (72) Nositelji odobrenja za stavljanje 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 predmetne države članice, bez nepotrebnog odgađanja druge strane u ostvarivanju njezinih prava na temelju ove Direktive ili neopravdanog ometanja u ostvarivanju tih prava.

- (73) Prekogranična zdravstvena zaštita, među ostalim na temelju Direktive 2011/24/EU, dodatan je način na koji pacijenti mogu dobiti pristup liječenju koje im inače ne bi bilo dostupno, posebno ako se lijek ne može dati pacijentu u njegovoj matičnoj državi članici.
- (74) Mogućnost primjene prisilnih licencija u slučajevima izvanrednog stanja na nacionalnoj razini ili drugim okolnostima iznimne hitnosti izričito je predviđena u Sporazumu o trgovinskim aspektima prava intelektualnoga vlasništva („Sporazum o TRIPS-u”)¹⁹. Ako je relevantno tijelo u Uniji izdalo prisilnu licenciju na temelju Uredbe (EU) 2025/2645 Europskog parlamenta i Vijeća²⁰ ili nacionalnih okvira za prisilno licenciranje, regulatorna zaštita podataka ili regulatorna tržišna zaštita mogle bi, ako su još na snazi, spriječiti učinkovitu primjenu prisilne licencije jer ometa odobravanje generičkih lijekova, a time i pristup lijekovima potrebnima za suočavanje s krizom. Stoga bi u slučaju izdavanja prisilne licencije trebalo suspendirati regulatornu zaštitu podataka i regulatornu tržišnu zaštitu. Takvu suspenziju regulatorne zaštite podataka i regulatorne tržišne zaštite trebalo bi dopustiti samo u odnosu na izdanu prisilnu licenciju i njezina korisnika. Suspenzija bi trebala biti u skladu s ciljem, teritorijalnim područjem primjene, trajanjem i predmetom izdane prisilne licencije.

¹⁹ SL L 336, 23.12.1994., str. 214.

²⁰ Uredba (EU) 2025/2645 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2025. o prisilnom licenciranju za upravljanje krizom i izmjeni Uredbe (EZ) br. 816/2006 (SL L, 2025/2645, 30.12.2025., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2025/2645/oj>).

- (75) Suspenziju regulatorne zaštite podataka i regulatorne tržišne zaštite trebalo bi odobriti samo za razdoblje trajanja prisilne licencije u državama članicama u kojima je prisilna licencija izdana. Suspenzija regulatorne zaštite podataka i regulatorne tržišne zaštite znači da regulatorna zaštita podataka i regulatorna tržišna zaštita ne proizvode učinke u odnosu na konkretnog stjecatelja prisilne licencije dok je ta prisilna licencija na snazi. Po isteku prisilne licencije regulatorna zaštita podataka i regulatorna tržišna zaštita trebale bi se nastaviti. Međutim, razdoblje obveznog licenciranja ne bi se trebalo nadoknađivati te stoga suspenzija ne bi trebala dovesti do produljenja izvornog trajanja regulatorne zaštite.

- (76) Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet generičkih, biosličnih, hibridnih i biohibridnih lijekova trenutačno mogu provoditi studije, ispitivanja i aktivnosti kako bi se ispunili naknadni praktični zahtjevi potrebni 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 te ograničene iznimke u Uniji rascjepkana je te se, u cilju olakšavanja ulaska na tržište generičkih, biosličnih, hibridnih i biohibridnih lijekova, smatra potrebnim pojasniti područje primjene te iznimke kako bi se osigurala njegova usklađena primjena u svim državama članicama, i u smislu korisnika i u smislu obuhvaćenih aktivnosti. Iznimka se mora ograničiti na provođenje studija, ispitivanja i drugih aktivnosti potrebnih za dobivanje odobrenja za stavljanje u promet, provođenje procjene zdravstvenih tehnologija i dobivanje odobrenja za određivanje cijena i naknadu troškova te za podnošenje zahtjeva za sudjelovanje u postupcima javne nabave, u mjeri u kojoj podnošenje zahtjeva za sudjelovanje u postupcima javne nabave ne uključuje prodaju ili nuđenje na prodaju predmetnog lijeka tijekom trajanja zaštite, premda te aktivnosti mogu iziskivati opsežnu pokusnu proizvodnju kako bi se dokazala pouzdanost proizvodnje. Tijekom trajanja zaštite patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti referentnog lijeka nije dopuštena komercijalna uporaba konačnih lijekova dobivenih za potrebe regulatornog postupka odobrenja.

- (77) Iznimkom bi se, među ostalim, trebalo omogućiti provođenje studija za potporu odobrenjima za određivanje cijena i naknadu troškova te proizvodnji ili kupnji djelatnih tvari zaštićenih patentom u svrhu traženja odobrenja za stavljanje u promet tijekom trajanja zaštite patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti referentnog lijeka, čime se doprinosi ulasku generičkih i biosličnih lijekova na tržište prvog dana nakon isteka zaštite patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti te pravodobnom pristupu tim lijekovima.
- (78) Nadležna tijela trebala bi odbiti potvrditi valjanost zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u kojem se upućuje na podatke o referentnom lijeku samo na temelju razloga utvrđenih u ovoj Direktivi. Isto vrijedi za svaku odluku o izdavanju, izmjeni, suspenziji, ograničavanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet. Nadležna tijela svoje odluke ne mogu temeljiti ni na jednom drugom razlogu. Te se odluke osobito ne bi trebale temeljiti na patentu ili svjedodžbi o dodatnoj zaštiti referentnog lijeka. Iz tih pravila također proizlazi da zaštita prava intelektualnog vlasništva nije valjan razlog za odbijanje, ukidanje ili suspenziju odluka povezanih s relevantnim odobrenjima za određivanje cijena i relevantnu naknadu troškova, postupcima procjene zdravstvenih tehnologija ili, ako je primjenjivo, zahtjevima za sudjelovanje u postupcima javne nabave. Države članice i dalje su slobodne uvesti pravila kako bi osigurale spremnost za opskrbu lijekom na svojem tržištu u razdoblju nakon isteka zaštite patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti.

- (79) Za suočavanje s problemom antimikrobne rezistencije, jedne od najznačajnijih aktualnih prijetnji zdravlju, potreban je pristup „Jedno zdravlje”. Potrebna je visoka razina suradnje među sektorima i na globalnoj razini. Ovom se Direktivom uspostavlja koordinirano djelovanje kako bi se osigurali sprečavanje i minimiziranje rizika za okoliš u cijelom lancu opskrbe i uporabi te zbrinjavanju antimikrobnih lijekova, kako bi se informirali pacijenti, potrošači i zdravstveni djelatnici te promicala razborita i odgovorna uporaba antimikrobnih lijekova.
- (80) Kako bi se odgovorilo na problem antimikrobne rezistencije, ako je pakiranje antimikrobnih lijekova namijenjeno izravnom izdavanju pacijentima, antimikrobne lijekove trebalo bi pakirati u količinama koje su primjerene ciklusu terapije relevantnom za taj lijek, a nacionalnim pravilima o antimikrobnim lijekovima koji se izdaju na liječnički recept trebalo bi osigurati da se izdaju na način koji odgovara količinama opisanima u liječničkom receptu.
- (81) Pružanje informacija zdravstvenim djelatnicima i pacijentima o primjerenoj uporabi, skladištenju i zbrinjavanju antimikrobnih lijekova zajednička je odgovornost nositelja odobrenja za stavljanje u promet i država članica. Države članice trebale bi osigurati uspostavu odgovarajućeg sustava za prikupljanje svih neiskorištenih lijekova ili svih lijekova kojima je istekao rok valjanosti i upravljanje njima.

- (82) Ljekarnici i drugi zdravstveni djelatnici trebali bi imati određenu ulogu u upravljanju uporabom antimikrobnih lijekova, uključujući davanje savjeta o razboritoj uporabi antibiotika i drugih antimikrobnih lijekova te njihovu pravilnom zbrinjavanju.
- (83) Iako se ovom Direktivom zbog sve veće antimikrobne rezistencije u Uniji ograničava primjena antimikrobnih lijekova tako što se utvrđuju kategorije antimikrobnih lijekova koji se izdaju na liječnički recept, nadležna tijela država članica trebala bi razmotriti daljnje mjere, primjerice proširivanje načina izdavanja antimikrobnih lijekova na recept, inicijative za razboritu primjena antimikrobnih lijekova u bolnicama, vodeći računa o tome da kombinirana primjena nekoliko antimikrobnih djelatnih tvari može predstavljati poseban rizik, dostatnim osposobljavanjem zdravstvenih djelatnika o upravljanju uporabom antimikrobnih lijekova i obveznom primjenom 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. Kad je riječ o antimikrobnim lijekovima za topikalnu primjenu, države članice trebale bi imati mogućnost izuzeća od obveznog statusa „na liječnički recept”, među ostalim uzimajući u obzir najveću dopuštenu pojedinačnu dozu, najveću dnevnu dozu, jačinu, farmaceutski oblik i određene vrste pakiranja.

- (84) Onečišćenje voda i tla ostacima lijekova novi je okolišni problem i postoje znanstveni dokazi da prisutnost tih tvari u okolišu koja je posljedica njihove proizvodnje, uporabe i zbrinjavanja 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 Direktive dopunjuje se glavno zakonodavstvo o okolišu, posebno Direktiva Vijeća 91/271/EEZ²¹ te direktive 2000/60/EZ²², 2006/118/EZ²³, 2008/98/EZ²⁴, 2008/105/EZ²⁵, 2010/75/EU²⁶ i 2020/2184²⁷ Europskog parlamenta i Vijeća.

²¹ Direktiva Vijeća 91/271/EEZ od 21. svibnja 1991. o pročišćavanju komunalnih otpadnih voda (SL L 135, 30.5.1991., str. 40., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/1991/271/oj>).

²² 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/60/oj>).

²³ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/118/oj>).

²⁴ Direktiva 2008/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 19. studenoga 2008. o otpadu i stavljanju izvan snage određenih direktiva (SL L 312, 22.11.2008., str. 3., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/98/oj>).

²⁵ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/105/oj>).

²⁶ Direktiva 2010/75/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 24. studenoga 2010. o industrijskim emisijama i emisijama iz stočarstva (integrirano sprečavanje i kontrola onečišćenja) (SL L 334, 17.12.2010., str. 17., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/75/oj>).

²⁷ Direktiva (EU) 2020/2184 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2020. o kvaliteti vode namijenjene za ljudsku potrošnju (SL L 435, 23.12.2020., str. 1., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj>).

- (85) Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje lijekova u promet u Uniji trebali bi sadržavati procjenu rizika za okoliš i mjere za ublažavanje rizika. Međutim, pri pripremi svojih procjena rizika za okoliš podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet generičkih lijekova i biosličnih lijekova trebali bi se moći pozvati na studije za procjenu rizika za okoliš provedene za referentni lijek ili na studije za procjenu rizika za okoliš provedene za drugi lijek koji sadržava iste djelatne tvari. Isto vrijedi za hibridne lijekove i biohibridne lijekove, kao i za lijekove kombinacije fiksnih doza.
- Ako podnositelji zahtjeva ne dostave potpunu ili dostatno potkrijepljenu procjenu rizika za okoliš ili ne predlože mjere za ublažavanje rizika kojima bi se u dovoljnoj mjeri uklonili rizici utvrđeni u procjeni rizika za okoliš, izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebalo bi odbiti. Procjenu rizika za okoliš trebalo bi ažurirati kada postanu dostupni novi podaci ili znanje o relevantnim rizicima.

- (86) Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi uzeti u obzir postupke procjene rizika na temelju drugih pravnih okvira Unije koji bi se mogli primjenjivati na kemikalije ovisno o njihovoj uporabi. Osim ove Direktive, postoje još četiri glavna pravna okvira: i. Uredba (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća²⁸ (REACH); ii. Uredba (EU) br. 528/2012 Europskog parlamenta i Vijeća²⁹ (biocidi); iii. Uredba (EZ) br. 1107/2009 Europskog parlamenta i Vijeća³⁰ (pesticidi) te iv. Uredba (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća³¹ (veterinarski lijekovi). U svojoj komunikaciji od 11. prosinca 2019. naslovljenoj „Europski zeleni plan” Komisija je predložila pristup „jedna procjena po tvari” za kemikalije kako bi se povećala učinkovitost sustava registracije i smanjili troškovi i nepotrebna ispitivanja na životinjama.

²⁸ Uredba (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 18. prosinca 2006. o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH) i osnivanju Europske agencije za kemikalije te o izmjeni Direktive 1999/45/EZ i stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EEZ) br. 793/93 i Uredbe Komisije (EZ) br. 1488/94, kao i Direktive Vijeća 76/769/EEZ i direktiva Komisije 91/155/EEZ, 93/67/EEZ, 93/105/EZ i 2000/21/EZ (SL L 396, 30.12.2006., str. 1., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/oj>).

²⁹ Uredba (EU) br. 528/2012 Europskog parlamenta i Vijeća od 22. svibnja 2012. o stavljanju na raspolaganje na tržištu i uporabi biocidnih proizvoda (SL L 167, 27.6.2012., str. 1., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj>).

³⁰ Uredba (EZ) br. 1107/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 21. listopada 2009. o stavljanju na tržište sredstava za zaštitu bilja i stavljanju izvan snage direktiva Vijeća 79/117/EEZ i 91/414/EEZ (SL L 309, 24.11.2009., str. 1., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1107/oj>).

³¹ Uredba (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća od 11. prosinca 2018. o veterinarskim lijekovima i stavljanju izvan snage Direktive 2001/82/EZ (SL L 4, 7.1.2019., str. 43., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>).

- (87) Emisije i ispuštanja antimikrobnih lijekova u okoliš iz proizvodnih pogona 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 od selekcije antimikrobne rezistencije tijekom cijelog životnog ciklusa antimikrobnih lijekova, uključujući proizvodnju. Kako bi se utvrdile tehničke pojedinosti za provedbu procjene rizika za okoliš, Agencija bi trebala izdati smjernice o načinu mjerenja antimikrobne rezistencije koja nije rezistencija na antibiotike.
- (88) Ova bi Direktiva također trebala uključivati odredbe o pristupu utemeljenom na procjeni rizika u pogledu obveza nositeljâ odobrenja za stavljanje u promet u vezi s procjenom rizika za okoliš za odobrenja izdana prije listopada 2005. i o uspostavi sustava monografija procjena rizika za okoliš za djelatne tvari. Taj sustav monografija procjena rizika za okoliš trebao bi biti dostupan podnositeljima zahtjeva pri provođenju procjena rizika za okoliš za novi zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

- (89) Za lijekove odobrene prije listopada 2005., koji nisu bili predmetom procjene rizika za okoliš, trebalo bi uvesti posebne odredbe radi uspostave programa određivanja prioriteta na temelju procjene rizika za dostavljanje ili ažuriranje procjene rizika za okoliš od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet. Za generičke, bioslične, hibridne i biohibridne lijekove te lijekove kombinacije fiksnih doza za koje je referentni lijek odobren prije 30. listopada 2005. i uključen u taj program, procjena rizika za okoliš mogla bi se dostaviti nakon što Agencija objavi ishod procjene rizika za okoliš za relevantni referentni lijek, osim ako su dotični nositelji odobrenja za stavljanje u promet sudjelovali u zajedničkoj studiji za procjenu rizika za okoliš provedenoj za relevantnu djelatnu tvar. Isto bi se trebalo primjenjivati na nove zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet takvih generičkih, biosličnih, hibridnih i biohibridnih lijekova te lijekova kombinacija fiksnih doza za koje je referentni lijek odobren prije 30. listopada 2005. i uključen u taj program.

- (90) Sjeverna Irska tradicionalno se oslanja 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, uvedene su posebne odredbe. Ovom se Direktivom zamjenjuje Direktiva 2001/83/EZ navedena u točki 20. Priloga 2. Protokolu o Irskoj / Sjevernoj Irskoj („Windsorski okvir”) i stoga bi se primjenjivala na Ujedinjenu Kraljevinu i u Ujedinjenoj Kraljevini u vezi sa Sjevernom Irskom, u skladu s člankom 5. stavkom 4. Windsorskog okvira u vezi s njegovim člankom 13. stavkom 3. Kako bi se osigurala kontinuirana učinkovitost posebnih odredaba koje su već uvedene, primjereno je propisati da se određene odredbe ove Direktive ne bi trebale primjenjivati na Ujedinjenu Kraljevinu i u Ujedinjenoj Kraljevini u vezi sa Sjevernom Irskom. Komisiji bi trebalo delegirati ovlast za donošenje akata u skladu s člankom 290. Ugovora o funkcioniranju Europske unije kako bi se dopunila ili izmijenila određena pravila čiju primjenu treba suspendirati ako Komisija utvrdi da razina zaštite javnog zdravlja koju osigurava Ujedinjena Kraljevina više nije u bitnome jednakovrijedna onoj koja je zajamčena unutar Unije, ili ako Komisiji nije dostupno dovoljno informacija da bi mogla utvrditi osigurava li Ujedinjena Kraljevina u bitnome jednakovrijednu razinu zaštite javnog zdravlja i ako ta situacija nije popravljena u određenom roku. Posebno je važno da Komisija tijekom svojeg pripremnog rada provede odgovarajuća savjetovanja, uključujući ona na razini stručnjaka, i da se ta savjetovanja provedu u skladu s načelima utvrđenima u Međuinstitucijskom sporazumu o boljoj izradi zakonodavstva od 13. travnja 2016.³². 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.

³² SL L 123, 12.5.2016., str. 1., ELI: http://data.europa.eu/eli/agree_interinstit/2016/512/oj.

- (91) 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 na koji je odobren lijek za tu pedijatrijsku indikaciju.
- (92) U interesu 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 aranžmane kako bi pedijatrijska populacija mogla i dalje imati pristup predmetnom lijeku. Kako bi se doprinijelo postizanju tog cilja, nadležna tijela država članica ili Agenciju, ovisno o slučaju, trebalo bi pravodobno obavijestiti o svakoj takvoj namjeri i takvu namjeru objaviti.
- (93) Kako bi se izbjeglo nepotrebno administrativno i financijsko opterećenje i za nositelje odobrenja za stavljanje u promet i za nadležna tijela država članica ili Agenciju, ovisno o slučaju, trebalo bi uvesti određene mjere pojednostavnjenja u skladu s načelom „digitalno kao standard”. Trebalo bi uvesti elektroničke zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.

- (94) Planove upravljanja rizikom u pravilu ne bi trebalo izrađivati ni dostavljati za generičke lijekove i bioslične lijekove jer takav plan već postoji za referentni lijek, osim u posebnim slučajevima u kojima bi plan upravljanja rizikom trebalo dostaviti. K tome bi planove upravljanja rizikom za hibridne lijekove i biohibridne lijekove trebalo ograničiti na razlike između tih lijekova i referentnog lijeka, kako je navedeno u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, pod uvjetom da za referentni lijek ne postoje dodatne mjere za minimiziranje rizika i da odobrenje za stavljanje referentnog lijeka u promet nije povučeno prije podnošenja zahtjeva.
- (95) Odobrenja za stavljanje u promet u pravilu bi trebalo izdavati na neograničeno razdoblje. Odstupajući od navedenog, ako je nacionalno odobrenje za stavljanje u promet izdano na ograničeno razdoblje, nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi moći podnijeti zahtjev za obnovu tog odobrenja. Odluke o obnovi odobrenja trebale bi se temeljiti na ponovnoj evaluaciji omjera koristi i rizika lijeka.
- (96) Ako postoji rizik za javno zdravlje, nositelj odobrenja za stavljanje u promet ili nadležna tijela država članica ili Komisija trebali bi moći na vlastitu inicijativu nametnuti hitna ograničenja u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti. U takvim slučajevima, ako se pokrene postupak upućivanja radi zaštite interesa Unije, trebalo bi izbjeći svako udvostručivanje ocjenjivanja.

- (97) Kako bi se zadovoljile potrebe pacijenata, sve se veći broj inovativnih lijekova dobiva iz ili kombinira s drugim lijekovima koji mogu biti proizvedeni ili ispitani i uređeni na temelju više od jednog pravnog okvira Unije. Slično tome, iste pogone sve češće nadziru tijela uspostavljena na temelju različitih pravnih okvira Unije. Kako bi se osigurala sigurna i učinkovita proizvodnja i nadzor takvih proizvoda te odgovarajuća opskrba pacijenata, važno je osigurati dosljednost između tih okvira. Dosljednost i primjereno usklađivanje mogu se osigurati samo odgovarajućom suradnjom na razvoju praksi i načela koji se primjenjuju u okviru različitih pravnih okvira Unije. Stoga bi odgovarajuću suradnju trebalo uključiti u nekoliko odredaba ove Direktive, na primjer u odredbe koje se odnose na savjete o klasifikaciji, nadzor ili izradu smjernica.
- (98) Za proizvode u kojima se kombiniraju lijek i medicinski proizvod, uključujući *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod, trebalo bi precizno utvrditi primjenjivost dvaju regulatornih okvira, odnosno Uredbe (EU) 2017/745³³ ili Uredbe (EU) 2017/746 Europskog parlamenta i Vijeća³⁴, ovisno o slučaju, i osigurati primjerenu interakciju između ove Direktive i dvaju drugih primjenjivih regulatornih okvira. Isto bi se trebalo primjenjivati na kombinacije lijekova i proizvoda koji nisu medicinski proizvodi.

³³ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>).

³⁴ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>).

- (99) 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 trebao bi dostaviti podatke kojima se dokazuje sigurna i učinkovita primjena integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda ili kombinacije lijeka i drugog proizvoda. Nadležno tijelo trebalo bi ocijeniti omjer koristi i rizika integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda ili kombinacije lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod, uzimajući u obzir prikladnost primjene lijeka zajedno s medicinskim proizvodom ili s drugim proizvodom.
- (100) Kako bi se osiguralo da nadležna tijela država članica ili Agencija, ovisno o slučaju, imaju sve informacije koje su im potrebne za ocjenjivanje lijekova za isključivu primjenu s medicinskim proizvodom ili s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom, odnosno lijekova prezentiranih u paketu s medicinskim proizvodom s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom ili lijekova koji će se upotrebljavati s medicinskim proizvodom s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom navedenim u sažetku opisa svojstava lijeka, 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 ili *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom. Nadležna tijela država članica ili Agencija, ovisno o slučaju, trebali bi ocijeniti omjer koristi i rizika lijeka, također uzimajući u obzir primjenu lijeka s medicinskim proizvodom ili *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom.

- (101) Ovom Direktivom također se pojašnjava da bi medicinski proizvod koji je dio integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda ili *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda trebao ispunjavati opće zahtjeve sigurnosti i učinkovitosti utvrđene u Prilogu I. Uredbi (EU) 2017/745. Medicinski proizvod za isključivu primjenu s medicinskim proizvodom ili s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom mora ispunjavati sve zahtjeve iz Uredbe (EU) 2017/745 ili Uredbe (EU) 2017/746, ovisno o slučaju. Ako djelovanje lijeka za isključivu primjenu s medicinskim proizvodom ili s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom nije pomoćno u odnosu na djelovanje medicinskog proizvoda ili *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda, lijek bi trebao ispunjavati zahtjeve iz ove Direktive i iz Uredbe (EU) 2026/...⁺ uzimajući u obzir njegovu primjenu s medicinskim proizvodom ili *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom i ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve iz Uredbe (EU) 2017/745 ili Uredbe (EU) 2017/746, ovisno o slučaju.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (102) Za integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda, lijekove za isključivu uporabu s medicinskim proizvodima ili s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom i kombinacije lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod nadležna tijela država članica ili Agencija, ovisno o slučaju, trebali 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 lijekovima za isključivu primjenu s medicinskim proizvodom ili s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom, ako djelovanje lijeka ili *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda nije pomoćno u odnosu na djelovanje medicinskog proizvoda ili *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda, podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet također bi trebao na zahtjev nadležnih tijela država članica ili Agencije, ovisno o slučaju, dostaviti sve dodatne informacije koje se odnose na medicinski proizvod ili *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod, uzimajući u obzir njegovu uporabu s lijekom, i koje su relevantne za praćenje lijeka nakon izdavanja odobrenja, ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve iz Uredbe (EU) 2026/...⁺.
- (103) Kad je riječ o integralnim kombinacijama lijeka i medicinskog proizvoda i o kombinacijama lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod, nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi također snositi sveukupnu odgovornost za cijele proizvode u smislu usklađenosti lijeka sa zahtjevima iz ove Direktive i iz Uredbe (EU) 2026/...⁺ i trebao bi osigurati koordinaciju protoka informacija među sektorima tijekom cijelog postupka ocjene i životnog ciklusa lijeka.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (104) Kako bi se osigurale kakvoća, sigurnost i djelotvornost lijekova u svim fazama proizvodnje i distribucije, nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi biti odgovoran, 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.
- (105) U interesu javnog zdravlja nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali bi moći osigurati sljedivost svake tvari koja se koristi, koja se namjerava koristiti ili za koju se očekuje da će biti prisutna u lijeku u svim fazama proizvodnje i distribucije te bi trebali moći identificirati sve fizičke ili pravne osobe koje su im te tvari isporučile. Stoga bi trebalo uspostaviti postupke i sustave za pružanje tih informacija kada je to potrebno kako bi se osigurala kakvoća, sigurnost ili djelotvornost lijekova.
- (106) Poznato je da je razvoj farmaceutskih proizvoda područje u kojem ni znanost ni tehnologija ne miruju. Posljednjih desetljeća pojavile su se nove kategorije lijekova, kao što su biološki lijekovi, bioslični lijekovi, lijekovi za naprednu terapiju i, u budućnosti, terapija bakteriofagima. Za te kategorije proizvoda u nekim su slučajevima 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 Agencije.

- (107) Prilagodbe potrebne za određene lijekove ili kategorije lijekova mogu uključivati posebne zahtjeve i ciljane tehničke prilagodbe zahtjeva u usporedbi sa standardnim lijekovima. Osobito bi mogle uključivati izmjene zahtjeva u pogledu dokumentacije za takve lijekove i načina na koji podnositelji zahtjeva dokazuju njihovu kakvoću, sigurnost i djelotvornost ili prilagođene kontrole proizvodnje i zahtjeve u pogledu dobre proizvođačke prakse te dodatne metode kontrole prije i tijekom davanja i primjene tih lijekova. Međutim, te prilagodbe ne bi smjele prelaziti ono što je potrebno za postizanje cilja prilagođavanja specifičnim svojstvima ili metodama povezanim s predmetnim lijekom ili predmetnom kategorijom lijekova.
- (108) Kako bi se povećali pripravnost i kapacitet za odgovaranje na prijetnje zdravlju, posebno na pojavu antimikrobne rezistencije, prilagođeni okviri mogli bi se pokazati korisnima za olakšavanje brzih promjena sastava antimikrobnih lijekova kako bi se očuvala njihova djelotvornost. Upotreba uspostavljenih platformi omogućila bi učinkovitu i pravodobnu prilagodbu tih lijekova kliničkom kontekstu.

- (109) Kako bi se optimizirala upotreba resursa i za podnositelje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i za nadležna tijela te izbjeglo udvostručivanje ocjenjivanja kemijskih djelatnih tvari iz lijekova, podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi se moći osloniti na potvrdu o glavnom spisu o djelatnoj tvari ili ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje umjesto dostavljanja relevantnih podataka kako se zahtijeva u skladu s Prilogom II. Agencija bi trebala moći izdati potvrdu o glavnom spisu o djelatnoj tvari ako relevantni podaci o predmetnoj djelatnoj tvari nisu već obuhvaćeni monografijom Europske farmakopeje ili potvrdom o glavnom spisu o drugoj djelatnoj tvari. Ako se ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje ili potvrda o glavnom spisu o djelatnoj tvari upotrebljava kao dio zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, trebalo bi biti moguće dostaviti dodatne podatke o kakvoći koji nisu obuhvaćeni tim postupcima kao dio dokumentacije za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet kako bi se dokazala prikladnost djelatne tvari u kontekstu njezine predviđene uporabe u lijeku. Komisija bi trebala biti ovlaštena za utvrđivanje postupka za jedinstvenu ocjenu glavnog spisa o djelatnoj tvari. Kako bi se dodatno optimizirala upotreba resursa, Komisija bi trebala biti ovlaštena za dopuštanje primjene programa izdavanja potvrda i za dodatne glavne spise o kakvoći, to jest za djelatne tvari koje nisu kemijske djelatne tvari ili za druge tvari koje su prisutne ili se koriste u proizvodnji lijeka, koja su potrebne 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.

- (110) Koncept glavnih spisa o platformskoj tehnologiji omogućuje oslanjanje na podatke – koji obuhvaćaju aspekte kakvoće te nekliničke i kliničke informacije – koji su već ocijenjeni u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Platformske tehnologije uključuju, među ostalim, virusne i bakterijske vektorske sustave, metode koje se temelje na rekombinantnim proteinima, sekvencije nukleinske kiseline, virusne i bakterijske vektore te pristupe sintetičke biologije kao što su oligonukleotidi i mRNA. Glavni spis o platformskoj tehnologiji u kojem se dokumentira platformska tehnologija trebala bi certificirati Agencija kako bi se omogućila buduća uporaba. U kontekstu podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet proizvodi razvijeni i proizvedeni s pomoću glavnog spisa o platformskoj tehnologiji trebaju biti usmjereni na prilagodbu platforme kako bi se uzela u obzir konkretna svojstva predmetnog lijeka. Tom se metodologijom izbjegava udvostručivanje ocjenjivanja i ponavljanje studija svodi na najmanju moguću mjeru, čime se pojednostavnjuju postupci razvoja i regulatorne evaluacije lijekova. Temeljni zahtjev za učinkovitu primjenu platformske tehnologije postojanje je zajedničkog skupa podataka koji ostaje primjenjiv na sve lijekove koji upotrebljavaju istu tehnologiju. Kako bi opravdali upotrebu glavnog spisa o platformskoj tehnologiji, podnositelji zahtjeva moraju dokazati primjenjivost zajedničkog skupa podataka, potkrijepiti platformu za razvoj i proizvodnju te dostaviti znanstveno obrazloženje u kojem se naglašava relevantnost platformskih podataka za predmetni lijek. Iako vlasnik glavnog spisa o platformskoj tehnologiji nije nužno i nositelj odobrenja za stavljanje u promet jer, primjerice, pojedine platformske tehnologije mogu proizići iz akademskih istraživanja i razvoja, nositelj odobrenja za stavljanje u promet koji se oslanja na glavni spis o platformskoj tehnologiji trebao bi zadržati punu odgovornost za svoje odobrenje za stavljanje u promet, uključujući dijelove obuhvaćene glavnim spisom.

- (111) Radi zaštite javnog zdravlja i pravne dosljednosti te s ciljem smanjenja administrativnog opterećenja i povećanja predvidljivosti za gospodarske subjekte, izmjene svih vrsta odobrenja za stavljanje u promet trebale bi podlijegati usklađenim pravilima.
- (112) Trebalo bi biti moguće izmijeniti uvjete odobrenja za stavljanje lijeka u promet nakon izdavanja odobrenja. Iako su u ovoj Direktivi utvrđeni osnovni elementi izmjena, Komisija bi trebala biti ovlaštena za dopunjavanje tih elemenata utvrđivanjem dodatnih potrebnih elemenata radi prilagodbe sustava znanstvenom i tehnološkom napretku, uključujući digitalizaciju, te radi izbjegavanja nepotrebnog administrativnog opterećenja i za nositelje odobrenja za stavljanje u promet i za nadležna tijela država članica.
- (113) Povrh dokaza koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet, nadležna tijela država članica trebala bi imati ovlast za evaluaciju dodatnih dokaza koji bi mogli utjecati na omjer koristi i rizika lijekova. Ako je to opravdano, nadležna tijela država članica trebala bi moći nositelju odobrenja za stavljanje u promet preporučiti da izmijeni uvjete svojeg odobrenja za stavljanje u promet.

- (114) Znanstveni i tehnološki napredak u analitici podataka i podatkovnoj infrastrukturi dragocjena su potpora u razvoju, odobravanju stavljanja u promet i nadzoru lijekova. Digitalna transformacija utjecala je na regulatorno odlučivanje tako da se ono sada u većoj mjeri oslanja na podatke i povećala je mogućnosti pristupa regulatornih tijela dokazima tijekom cijelog životnog ciklusa lijeka. Ovom se Direktivom priznaje sposobnost nadležnih tijela država članica da pristupaju podacima koji su dostavljeni neovisno o podnositelju zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet i da takve podatke analiziraju. Na temelju toga nadležna tijela država članica trebala bi preuzeti inicijativu da preporuče ažuriranje sažetka opisa svojstava lijeka ako novi podaci o djelotvornosti ili sigurnosti utječu na omjer koristi i rizika lijeka.

- (115) Pristup podacima pojedinačnih pacijenata iz kliničkih studija u strukturiranom formatu koji omogućuje statističku analizu može regulatorima pomoći 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 lijeka dodatno omogućile ocjene koristi i rizika koje se temelje na podacima. Stoga se ovom Direktivom nadležna tijela država članica ovlašćuju da takve podatke, kada je to potrebno, zahtijevaju 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 na najmanju moguću mjeru, točnost, ograničenje pohrane, cjelovitost i povjerljivost. Ako je za potrebe ove Direktive potrebna obrada osobnih podataka, 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 uredbama (EU) 2016/679³⁵ i (EU) 2018/1725³⁶ Europskog parlamenta i Vijeća.

³⁵ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>).

³⁶ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2018/1725/oj>).

- (116) Pravila o farmakovigilanciji potrebna su za zaštitu javnog zdravlja kako bi se spriječile, otkrile i ocijenile nuspojave lijekova stavljenih u promet u Uniji jer potpuni sigurnosni profil lijekova može biti poznat tek nakon njihova stavljanja u promet.
- (117) Kako bi se osigurala kontinuirana sigurnost primjene lijekova, potrebno je osigurati da se farmakovigilancijski sustavi u Uniji neprestano prilagođavaju znanstvenom i tehničkom napretku.
- (118) Potrebno je uzeti u obzir promjene koje proizlaze iz međunarodnog usklađivanja definicija, terminologije i tehnološkog razvoja u području farmakovigilancije.

- (119) Sve većom upotrebom elektroničkih mreža za dostavljanje informacija o nuspojavama lijekova stavljenih u promet u Uniji nadležnim tijelima želi se omogućiti istodobna razmjena informacija. Kako bi se pojednostavnilo prijavljivanje sumnji na nuspojave, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i države članice te bi nuspojave trebali prijavljivati samo u Unijinu farmakovigilancijsku bazu podataka i mrežu za obradu podataka iz Uredbe (EU) 2026/...⁺ („baza podataka Eudravigilance”). Baza podataka Eudravigilance bit će opremljena tako da prijave sumnji na nuspojave zaprimljene od nositelja odobrenja za stavljanje u promet odmah proslijedi državama članicama na čijem je državnom području došlo do nuspojave. Agencija bi trebala moći, u savjetovanju s Komisijom, državama članicama i nositeljima odobrenja za stavljanje u promet, sastaviti i objaviti detaljan vodič o praćenju relevantnih baza podataka o nuspojavama koje se vode izvan Unije te o unosu relevantnih informacija iz tih baza podataka u bazu podataka Eudravigilance.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (120) Države članice i nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali bi upravljati farmakovigilancijskim sustavom za sakupljanje informacija koje su korisne za praćenje lijekova, uključujući informacije o sumnjama na nuspojave koje proizlaze iz primjene lijeka u okviru uvjeta odobrenja za stavljanje u promet i iz primjene izvan okvira uvjeta odobrenja za stavljanje u promet, uključujući uporabu izvan odobrene indikacije, predoziranje, pogrešnu primjenu lijeka, zlouporabu i medikacijske pogreške pacijenata i zdravstvenih djelatnika. Pogreške u propisivanju, izdavanju, pohranjivanju, pripremi i davanju lijeka uobičajene su vrste medikacijskih pogrešaka. Države članice i nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali bi evidentirati sumnje na nuspojave i prijavljivati ih u bazu podataka Eudravigilance za praćenje sigurnosti lijekova. Prijave bi trebale biti dio kontinuirane evaluacije omjera koristi i rizika lijekova. Sažetke podataka relevantnih za omjer koristi i rizika trebalo bi uključiti u periodička izvješća o sigurnosti lijeka. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet također bi trebali evidentirati i prijavljivati informacije o nuspojavama do kojih dolazi u kontekstu studija nakon izdavanja odobrenja, uključujući studije nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet u određenim populacijama kao što su djeca, radi evaluacije omjera koristi i rizika.
- (121) U interesu je Unije osigurati da su farmakovigilancijski sustavi za lijekove odobrene prema centraliziranom postupku i lijekove odobrene drugim postupcima usklađeni.
- (122) Nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali bi biti proaktivno odgovorni za stalnu farmakovigilanciju za lijekove koje su stavili u promet, među ostalim tijekom odgovarajućeg razdoblja nakon povlačenja ili ukidanja odobrenja za stavljanje u promet.

- (123) Uporaba boja u lijekovima za humanu primjenu i veterinarskim lijekovima trenutačno je uređena Direktivom 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća³⁷ i ograničena na one odobrene u skladu s Uredbom (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća³⁸, čije su specifikacije utvrđene u Uredbi Komisije (EU) br. 231/2012³⁹. Uporaba pomoćnih tvari koje nisu boje u lijekovima podliježe pravilima Unije o lijekovima i ocjenjuje se kao dio ukupnog profila lijeka s obzirom na omjer koristi i rizika.
- (124) 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 ujedno predvidjeti posebnu ocjenu uporabe boje u lijekovima ako se prehrambeni aditiv ukloni s Unijina popisa odobrenih prehrambenih aditiva. Stoga bi u tom konkretnom slučaju Agencija trebala provesti vlastitu ocjenu uporabe predmetne boje u lijekovima, uzimajući u obzir mišljenje Europske agencije za sigurnost hrane i znanstvene dokaze na kojima se ono temelji, kao i sve dodatne znanstvene dokaze, i posvećujući posebnu pozornost uporabi predmetne boje u lijekovima. Agencija bi također trebala biti odgovorna 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.

³⁷ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/35/oj>).

³⁸ Uredba (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o prehrambenim aditivima (SL L 354, 31.12.2008., str. 16., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj>).

³⁹ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj>).

- (125) Kad je riječ o nadzoru i inspekcijama, proizvodnja i uvoz pomoćnih tvari, funkcionalnih pomoćnih tvari, polaznih materijala ili međuproizvoda trebale bi biti pod nadzorom zbog njihova mogućeg pomoćnog djelovanja u odnosu na djelovanje djelatne tvari i zbog njihova mogućeg utjecaja na kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijekova.
- (126) Zaštita javnog zdravlja glavna je svrha svih pravila o proizvodnji i distribuciji lijekova.
- (127) Proizvodne dozvole i odobrenja za promet na veliko trebaju podlijevati određenim osnovnim uvjetima i odgovornost je predmetne države članice osigurati da su ti uvjeti ispunjeni, a svaka država članica treba priznavati dozvole i odobrenja koja su izdale druge države članice.
- (128) Trebalo bi osigurati da u državama članicama nadzor i kontrolu proizvodnje i distribucije lijekova provode službeni predstavnici nadležnog tijela koje ispunjava minimalne uvjete u pogledu kvalifikacija.

- (129) Može biti slučajeva u kojima se aktivnosti proizvodnje lijekova, uključujući aktivnosti ispitivanja, moraju odvijati na lokacijama u blizini pacijenata, uzimajući u obzir posebna svojstva lijeka i aspekte koji se odnose na njegovu kakvoću, sigurnost i djelotvornost, na primjer kod lijekova za naprednu terapiju s kratkim rokom trajanja, ili ako bi blizina pacijentu kojeg se liječi ili prilagodba pojedinačnom pacijentu bila na dobrobit pacijenta. U takvim slučajevima može biti potrebno proizvodnju decentralizirati u više pogona kako bi se doprlo do pacijenata u cijeloj Uniji. Korištenje decentralizirane proizvodnje trebalo bi odobriti kada nadležno tijelo države članice ili Agencija to smatra primjerenim tijekom postupka izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Ako su faze proizvodnje decentralizirane, trebale bi se provoditi pod odgovornošću kvalificirane osobe odobrenog središnjeg pogona. Za decentralizirane pogone ne bi se trebalo zahtijevati ishodenje proizvodne dozvole zasebno od one izdane relevantnom središnjem pogonu, ali bi te pogone trebalo registrirati nadležno tijelo države članice u kojoj se decentralizirani pogon nalazi i to bi ih tijelo trebalo nadzirati. U slučaju lijekova koji sadržavaju tvar ljudskog podrijetla, sastoje se od tvari ljudskog podrijetla ili su dobiveni iz tvari ljudskog podrijetla, decentralizirani pogoni moraju biti registrirani kao subjekti za tvari ljudskog podrijetla, kako su definirani Uredbom (EU) 2024/1938 i u skladu s tom uredbom, za aktivnosti pregleda anamneze i ocjenjivanja prihvatljivosti darivatelja, testiranja darivatelja i prikupljanja, kada je to primjenjivo. Kad je riječ o decentraliziranim pogonima koji su obuhvaćeni područjem primjene ovog okvira i koje sudjeluju u aktivnostima obuhvaćenima drugim pravnim aktima Unije, kako bi se osiguralo njihovo učinkovito funkcioniranje, nadležna tijela država članica koja nadziru središnji pogon i decentralizirane pogone trebala bi surađivati i razmjenjivati informacije s tijelima koja nadziru te aktivnosti na temelju drugih pravnih akata Unije. Ta bi se suradnja, prema potrebi, trebala odnositi na koordinaciju aktivnosti odobravanja, registracije i nadzora povezanih sa središnjim pogonom i decentraliziranim pogonima, uključujući zajedničke inspekcije, s ciljem osiguravanja učinkovitosti tih aktivnosti.

- (130) 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.
- (131) Kako bi se osiguralo učinkovito postizanje ciljeva ove Direktive, presudno je da relevantni subjekti putem sustava nadzora provjeravaju usklađenost s pravnim zahtjevima u pogledu proizvodnje, distribucije i primjene lijekova. Stoga bi nadležna tijela država članica trebala ovlastiti za provođenje inspekcija na licu mjesta ili na daljinu u okviru sustava nadzora u svim fazama proizvodnje, distribucije i primjene lijekova ili djelatnih tvari. Pokazalo se potrebnim ojačati odredbe Unije o inspekcijama i uspostaviti bazu podataka Unije o rezultatima tih inspekcija. Nadležna tijela država članica trebala bi imati mogućnost oslanjati se na rezultate inspekcija koje provode pouzdana regulatorna tijela koja nisu iz Unije. Kako bi se očuvala učinkovitost inspekcija, nadležna tijela trebala bi također imati mogućnost provođenja zajedničkih i, prema potrebi, nenajavljenih inspekcija.
- (132) Nadležna tijela trebala bi utvrditi 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 resurse dodijele onamo gdje je rizik najveći. U pojedinim slučajevima sustav nadzora trebao bi se primjenjivati neovisno o razini rizika ili sumnji na neusklađenost, na primjer u kontekstu izdavanja proizvodnih dozvola.

- (133) 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 Vijeća Europe putem inspekcija provjerava potvrđuju li podaci koje je dostavio podnositelj zahtjeva prikladnost monografija za provjeru kemijske čistoće, mikrobiološke kvalitete i, ako je to relevantno, rizika od transmisivne spongiformne encefalopatije. Također mora provjeriti je li proizvodnja u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari. Ovisno o rezultatima inspekcije, Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe ili država članica koja sudjeluje u inspekciji izdaje potvrdu o usklađenosti ili neusklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom.
- (134) Svi proizvođači ili uvoznici lijekova trebali bi uspostaviti mehanizam kojim će osigurati da sve pružene informacije o lijeku budu u skladu s odobrenim uvjetima primjene lijeka.
- (135) Uvjeti za opskrbu javnosti lijekovima trebali bi biti usklađeni.
- (136) U vezi s opskrbom javnosti lijekovima osobe koje se kreću na području Unije imaju pravo nositi razumnu količinu zakonito dobivenih lijekova za osobnu uporabu. Isto bi tako osoba nastanjena u jednoj državi članici trebala moći pribaviti razumnu količinu lijekova iz druge države članice ako su ti lijekovi namijenjeni za osobnu uporabu te osobe.

- (137) Na temelju Uredbe (EU) 2026/...⁺ određeni lijekovi podliježu odobrenju za stavljanje u promet izdanom prema centraliziranom postupku. U tom kontekstu potrebno je utvrditi način izdavanja lijeka obuhvaćenog odobrenjem za stavljanje u promet izdanom prema centraliziranom postupku. Stoga je važno odrediti kriterije na temelju kojih će se donositi odluke Unije.
- (138) Također je primjereno uskladiti osnovna načela koja se primjenjuju u vezi s načinom izdavanja lijekova u Uniji ili u predmetnoj državi članici, polazeći od već utvrđenih načela Vijeća Europe u tom području i rada na usklađivanju u vezi sa psihotropnim i opojnim tvarima dovršenog u okviru Jedinствене konvencije Ujedinjenih naroda o opojnim drogama iz 1961. i Konvencije Ujedinjenih naroda o psihotropnim tvarima iz 1971.
- (139) Mnoge aktivnosti koje uključuju promet lijekova na veliko mogu istodobno obuhvaćati više država članica.
- (140) Potrebno je provoditi kontrolu cjelokupnog lanca distribucije lijekova, od proizvodnje ili uvoza u Uniju do opskrbe javnosti lijekovima kako bi se zajamčilo 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 krivotvorenja.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (141) Osobe uključene u promet lijekova na veliko trebale bi imati posebno odobrenje. Ljekarnike i druge osobe ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima, koji obavljaju samo tu djelatnost, trebalo bi izuzeti od obveze dobivanja posebnog odobrenja. Međutim, radi kontrole cjelokupnog lanca distribucije lijekova potrebno je da ljekarnici i druge osobe ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima vode evidenciju transakcija s lijekovima koje su zaprimili.
- (142) Neke države članice propisuju određene obveze javne usluge veleprodajnim subjektima koje lijekovima opskrbljuju ljekarnike i drugim osobama ovlaštenima za opskrbu javnosti lijekovima. Te bi države članice trebale imati mogućnost da te obveze nastave propisivati veleprodajnim subjektima s poslovnim nastanom na svojem državnom području. Također bi trebale moći navedene obveze propisati nositeljima odobrenja za promet lijekovima na veliko koje je izdala druga država članica, pod uvjetom da ne propisuju obveze strože od onih koje propisuju svojim veleprodajnim subjektima, da se takve obveze mogu smatrati opravdanim radi zaštite javnog zdravlja i da su razmjerne cilju takve zaštite.
- (143) Trebalo bi utvrditi pravila za označivanje i uputu o lijeku. Uputa o lijeku trebala bi biti pristupačna, lako čitljiva i razumljiva korisnicima, posebno ciljnim skupinama pacijenata, i neizbrisiva. Odabiri dizajna trebali bi u prvom redu služiti funkcionalnosti i čitljivosti, a ne estetici.
- (144) Odredbama kojima se uređuju informacije koje se pružaju korisnicima trebalo bi osigurati visok stupanj zaštite potrošača tako da lijekovi pravilno upotrebljavaju na temelju potpunih i razumljivih informacija.

- (145) Stavljanje u promet lijekova koji su označeni u skladu s ovom Direktivom i kojima je priložena uputa o lijeku u skladu s ovom Direktivom ne bi trebalo zabraniti ili sprečavati zbog razloga povezanih s označivanjem ili uputom o lijeku.
- (146) Korištenje elektroničkim i tehnološkim mogućnostima za upute o lijeku koje nisu upute o lijeku u papirnatom obliku može olakšati pristup lijekovima i distribuciju lijekova. Korištenje tih mogućnosti svim bi pacijentima uvijek trebalo jamčiti jednaku kvalitetu informacija u odnosu informacije o lijeku u papirnatom obliku. Korištenje tih mogućnosti može omogućiti prenošenje takvih informacija osobama s osjetilnim poteškoćama, na primjer putem audiovizualnih ili drugih sredstava.
- (147) Razine digitalne pismenosti i pristupa internetu razlikuju se među državama članicama. Osim toga, mogu se razlikovati i potrebe pacijenata i zdravstvenih djelatnika. Stoga je potrebno da države članice imaju diskrecijsko pravo pri donošenju mjera kojima se omogućuje stavljanja na raspolaganje uputa o lijeku isključivo elektroničkim putem za određene kategorije lijekova ili za sve lijekove i pritom osiguraju da nijedan pacijent ne bude zapostavljen, uzimajući u obzir potrebe različitih dobnih kategorija i različite razine digitalne pismenosti stanovništva te osiguravajući da su informacije o lijeku lako dostupne svim pacijentima. Države članice trebale bi, prema potrebi, razmotriti dopuštanje stavljanja na raspolaganje uputa o lijeku samo elektroničkim putem, osiguravajući potpunu usklađenost s pravilima o zaštiti osobnih podataka, osobito s Uredbom (EU) 2016/679, i trebale bi spriječiti identifikaciju, izradu profila ili praćenje pojedinaca i pridržavati se usklađenih standarda utvrđenih na razini EU-a.

- (148) Ako države članice odluče da bi uputu o lijeku trebalo staviti na raspolaganje samo elektronički putem, dotični nositelji odobrenja za stavljanje u promet na koje se to odnosi trebali bi osigurati da se papirnata verzija upute o lijeku stavlja na raspolaganje pacijentima na zahtjev i bez plaćanja naknade. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali bi također osigurati pridržavanje svih specifikacija, zajedničkih standarda i formata utvrđenih u relevantnim provedbenim aktima i smjernicama te osigurati da informacije u digitalnom obliku budu lako dostupne svim pacijentima, primjerice tako da se na vanjsko pakiranje lijeka stavi digitalno čitljiv element, na primjer QR kod, dvodimenzijski matrični kod, crtični kod ili neka druga primjerena tehnologija, koji bi pacijenta na jednostavan, korisniku prilagođen i učinkovit način usmjerili na elektroničku verziju upute o lijeku.
- (149) Upotreba višedržavnih pakiranja koja su ujedno i višejezična može biti sredstvo za pristup lijekovima, posebno na malim tržištima i u slučaju izvanrednih stanja u području javnog zdravlja. Ako se upotrebljavaju takva pakiranja, države članice također bi trebale moći dopustiti da se u označivanju i uputi o lijeku koristi službeni jezik Unije koji se općenito razumije u državama članicama u kojima se višedržavno pakiranje koje je ujedno i višejezično stavlja u promet.

- (150) Sigurnost opskrbe u Malti i dalje otežava niska dostupnost lijekova s uputama o lijeku na službenim jezicima te države članice. Zbog toga se smatra primjerenim dopustiti nadležnim tijelima Malte da zadrže na snazi odobrenja za stavljanje u promet koja su izdana, produljena ili zadržana u skladu s člankom 126.c Direktive 2001/83/EZ i koja su valjana u trenutku stupanja na snagu ove Direktive dok se pravila o elektroničkim informacijama o lijeku ne počnu primjenjivati u svim državama članicama, uzimajući u obzir i odgodu primjene tih pravila za lijekove koji su već stavljeni u promet.
- (151) Kako bi se osigurao visok stupanj transparentnosti javne potpore istraživanju i razvoju lijekova, izvješćivanje o svakom javnom doprinosu razvoju određenog lijeka trebalo bi biti obvezno za sve lijekove. Međutim, s obzirom na praktične poteškoće pri utvrđivanju potpore koja je određenom lijeku osigurana instrumentima neizravnog 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, primljenu od bilo kojeg javnog tijela, javno financiranog tijela, filantropske organizacije ili neprofitne organizacije ili fonda. Odredbama ove Direktive stoga se, ne dovodeći u pitanje pravila o zaštiti povjerljivih i osobnih podataka, osigurava transparentnost u pogledu svake izravne financijske potpore primljene od bilo kojeg javnog tijela ili javno financiranog tijela, filantropske organizacije ili neprofitne organizacije ili fonda za provedbu aktivnosti istraživanja i razvoja lijekova.

- (152) Kako bi se osigurala točnost informacija o javnoj financijskoj potpori koje nositelj odobrenja za stavljanje u promet objavljuje, navedene informacije trebale bi podlijegati reviziji koju provodi neovisni vanjski revizor.
- (153) Da bi se osiguralo usklađeno i dosljedno izvješćivanje o svakom javnom doprinosu razvoju određenog lijeka, Komisija bi trebala donijeti provedbene akte kako bi utvrdila načela i format kojih bi se nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao pridržavati pri dostavljanju tih informacija.
- (154) Ovom se Direktivom ne dovodi u pitanje primjena mjera donesenih na temelju Direktive 2006/114/EZ Europskog parlamenta i Vijeća⁴⁰ ili na temelju Direktive 2005/29/EZ Europskog parlamenta i Vijeća⁴¹. Stoga bi odredbe ove Direktive koje se odnose na oglašavanje lijekova trebalo, kada je to relevantno, trebalo smatrati *lex specialis* u odnosu na Direktivu 2005/29/EZ.

⁴⁰ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/114/oj>).

⁴¹ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2005/29/oj>).

- (155) Oglašavanje lijekova, čak i lijekova koji se izdaju bez liječničkog recepta, 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 primjenom može dovesti do pogrešne primjene lijeka ili njegove prekomjerne primjene, što može nanijeti štetu javnom zdravlju. Stoga bi trebalo zabraniti oglašavanje prema široj javnosti lijekova koji su dostupni samo na liječnički recept. Nadalje, treba zabraniti besplatnu distribuciju uzoraka široj javnosti u promotivne svrhe, a teletrgovina lijekovima zabranjena je na temelju Direktive 2010/13/EU Europskog parlamenta i Vijeća⁴². 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.

⁴² 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/13/oj>).

- (156) Oglašavanje lijekova trebalo bi biti usmjereno na širenje objektivnih i nepristranih informacija o lijeku. U tu je svrhu 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 se temelji na informacijama koje su objektivno potkrijepljene sažecima opisa svojstava predmetnih lijekova. Tom su zabranom obuhvaćeni svi lijekovi, uključujući bioslične lijekove, te bi stoga bilo zavaravajuće sugerirati u oglasu da bioslični lijek nije međusobno zamjenjiv s izvornim biološkim lijekom ili drugim biosličnim lijekom koji je sličan istom izvornom biološkom lijeku. Dodatnim strogim pravilima o negativnom i komparativnom oglašavanju konkurentskih lijekova trebalo bi nastojati zabraniti tvrdnje koje mogu dovesti u zabludu osobe ovlaštene za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova.
- (157) Širenje informacija kojima se potiče kupnja lijekova trebalo bi se smatrati obuhvaćenim konceptom oglašavanja lijekova, čak i ako se te informacije ne odnose na konkretni lijek, nego se odnose na neodređene lijekove.
- (158) Oglašavanje lijekova trebalo bi podlijeći strogim uvjetima i učinkovitom i odgovarajućem praćenju. U tom bi smislu trebalo primjenjivati mehanizme praćenja utvrđene Direktivom 2006/114/EZ.

- (159) Farmaceutski prodajni predstavnici imaju važnu ulogu u promidžbi lijekova. Stoga im treba propisati određene obveze, a posebno obvezu davanja sažetka opisa svojstava lijeka osobi koju posjećuju.
- (160) Čak i minimalno poticanje može rezultirati pristranim odlukama liječnika pri propisivanju lijekova. Stoga bi, kako bi se izbjegao sukob interesa, ako ne postoje nacionalna pravila kojima se uređuje otkrivanje prijenosa vrijednosti, države članice trebale uspostaviti i održavati javno dostupan popis poveznica na platforme za otkrivanje koje vode trgovinska udruženja ili nositelji odobrenja za stavljanje u promet radi izvješćivanja o prijenosima vrijednosti povezanim s aktivnostima oglašavanja.
- (161) Inovativni lijekovi, kombinacije lijekova i drugi razvijeni lijekovi složeni su u pogledu sastava i primjene. Stoga osobe ovlaštene za primjenu lijekova, kao i osobe ovlaštene za propisivanje takvih lijekova, moraju biti upoznate sa svim svojstvima takvih lijekova, a posebno s njihovim sigurnim davanjem i primjenom, uključujući sveobuhvatne upute za pacijente. U tu je svrhu također jasno dopušteno da se osobama ovlaštenima za davanje lijekova koji se izdaju na recept pružaju informacije o tim lijekovima.
- (162) Osobe ovlaštene za propisivanje, davanje ili izdavanje lijekova trebale bi imati pristup nepristranom i objektivnom izvoru informacija o lijekovima dostupnima na tržištu. Međutim, na državama članicama je da poduzmu sve mjere potrebne u tu svrhu, ovisno o vlastitoj specifičnoj situaciji.

- (163) Kako bi se izbjeglo rasipanje, smanjilo opterećenje za okoliš, ublažile nestašice i ostvarile uštede, moguće je dopustiti ponovno izdavanje lijekova pod strogim uvjetima. U okviru ponovnog izdavanja ljekarna može primiti natrag i ponovno izdati lijek koji je već izdan pacijentu. Države članice trebale bi osigurati da ponovno izdavanje može obavljati samo ista ljekarna koja je prvotno izdala lijek. Ljekarni bi trebalo dozvoliti da ponovno izda lijekove samo pojedinačnom pacijentu identificiranom imenom na temelju informiranog pristanka. Vraćeni lijekovi trebali bi se moći ponovno izdati tek nakon što ljekarna provjeri da predmetni lijek nije krivotvoreni lijek, da nije istekao rok valjanosti i da se lijek čuvao u odgovarajućim uvjetima. Za provjeru tih parametara mogu se upotrebljavati instrumenti kao što su sigurnosne vrećice i uređaji za bilježenje temperature. Ljekarna bi za potrebe inspekcija trebala evidentirati lijek i primatelja. Ponovno izdavanje možda neće biti izvedivo za sve lijekove. Države članice trebale bi moći identificirati i navesti u nacionalnom zakonodavstvu konkretne lijekove koji se smiju ponovno izdavati u toj državi članici, na primjer oralni onkološki lijekovi, koji bi mogli biti pilot-kategorija. Države članice trebale bi utvrditi pravila o odgovornosti za potencijalnu štetu proizišlu iz uporabe lijekova koji su ponovno izdani ako je takva šteta posljedica propusta da se osiguraju odgovarajući uvjeti čuvanja ili prijevoza od prvotnog izdavanja lijeka do njegova povratka u ljekarnu, ili propusta da se osigura da ponovno izdani lijek nije krivotvoren. Ova odredba ne bi trebala utjecati na mogućnost država članica da utvrde dodatne ograničavajuće uvjete pod kojima se lijekovi mogu ponovno izdavati. Države članice trebale bi osigurati da se prikupljanje i ponovno izdavanje lijekova ne iskorištavaju za stjecanje ekonomske dobiti i omogućivanje dospijevanja ponovno izdanih lijekova u lanac opskrbe.

- (164) Stoga je, kako bi se osiguralo da se informacije o primjeni 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 zaštićenih 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 primjenom lijeka kod djece odgovarajući, nadležna tijela odgovorna za izdavanje odobrenja za lijek trebala bi pri potvrđivanju valjanosti zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet provjeriti da su provedene studije usklađene s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja te jesu li dodijeljena eventualna izuzeća i odgode.

- (165) Kako bi se zdravstvenim djelatnicima i pacijentima pružile informacije o sigurnoj i učinkovitoj uporabi lijekova kod pedijatrijske populacije, rezultate studija provedenih u skladu s planom pedijatrijskog istraživanja, neovisno o tome podupiru li ti rezultati primjenu predmetnog lijeka kod djece ili ne, trebalo bi uvrstiti u sažetak opisa svojstava lijeka i, prema potrebi, u uputu o lijeku. U informacije o lijeku trebalo bi uključiti i informacije o izuzećima. Ako su ispunjene sve mjere predviđene u planu pedijatrijskog istraživanja, tu bi činjenicu trebalo zabilježiti u odobrenju za stavljanje lijeka u promet, a na temelju toga bi se poduzećima mogle dodjeljivati nagrade.
- (166) Relevantne podatke i informacije prikupljene u okviru kliničkih studija provedenih prije uvođenja u Uniji uredbe o lijekovima za pedijatrijsku primjenu, koje su primila nadležna tijela trebalo bi bez nepotrebne odgode ocijeniti i uzeti u obzir za moguće izmjene postojećih odobrenja za stavljanje u promet.

- (167) Radi osiguranja jedinstvenih uvjeta za provedbu ove Direktive provedbene ovlasti trebalo bi dodijeliti Komisiji kako bi: utvrdila pojedinosti zahtjeva za izdavanje odobrenja na temelju bolničkog izuzeća, pobliže odredila sadržaj i format za prikupljanje i dostavljanje podataka o lijekovima za naprednu terapiju pripravljenima na temelju bolničkog izuzeća, utvrdila praktične aranžmane za razmjenu znanja među nositeljima odobrenja na temelju bolničkog izuzeća i modalitete za nerutinsku pripravu i primjenu lijekova za naprednu terapiju na temelju bolničkog izuzeća; utvrdila sadržaj i format zahtjeva za primjenu decentralizirane proizvodnje i pobliže odredila primjenu decentralizirane proizvodnje; utvrdila popis boja dopuštenih za porabu u lijekovima koje nisu boje uvrštene na Unijin popis odobrenih prehrambenih aditiva i donosila odluke o tome treba li pojedinu boju dodati na taj popis; donosila odluke o zahtjevima, nakon primitka mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu ili stajališta većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini, ovisno o slučaju, i nakon primitka mišljenja Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu, osobito u slučaju različitih stajališta država članica u decentraliziranom postupku ili u postupku uzajamnog priznavanja ili u pogledu usklađivanja sažetaka opisa svojstava lijeka, u slučaju različitih odluka država članica o nacionalnom odobrenju za stavljanje u promet, njegovoj izmjeni, suspenziji ili ukidanju ili o sažetku opisa svojstava lijeka, ili u slučaju različitih stajališta država članica u kontekstu upućivanja radi zaštite interesa Unije ili hitnog postupka Unije ili postupka donošenja regulatornih mjera u vezi s periodičkim izvješćima o sigurnosti ili nakon podnošenja završnog izvješća o neintervencijskim studijama sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja; utvrdila načela i format za dostavljanje informacija o primljenoj javnoj financijskoj potpori o kojoj se treba izvješćivati;

utvrdila zajedničke standarde i format za elektroničku verziju upute o lijeku, sažetak opisa svojstava lijeka i označivanje, utvrdila kriterije za pružanje takvih informacija o lijeku putem sigurnih digitalnih platformi i digitalnih usluga te za pružanje, uspostavu i pristupačnost takvih digitalnih platformi i usluga te upravljanje njima, uspostavila postupke za potvrđivanje valjanosti elektroničke verzije uputa o lijeku i njezino stavljanje na raspolaganje pacijentima, navela odredila informacije na pakiranju o tome kako pristupiti toj elektroničkoj verziji upute o lijeku i navela pojedinosti o tome kako uključiti općepriznati globalni simbol za antimikrobnu rezistenciju u uputu o lijeku i informacije o antimikrobnoj rezistenciji te o važnosti odgovarajuće primjene i zbrinjavanja antimikrobnih lijekova; uskladila provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti predviđenih u ovoj Direktivi utvrđivanjem sadržaja i pravila o održavanju glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu, minimalnih zahtjeva u pogledu sustava kvalitete za provođenje farmakovigilancijskih aktivnosti, pravila o korištenju međunarodno dogovorene terminologije, formata i standarda za provođenje takvih aktivnosti, minimalnih zahtjeva u pogledu praćenja podataka u bazi podataka Eudravigilance, formata i sadržaja elektroničkog prijavljivanja sumnji na nuspojave te formata i sadržaja elektroničkih periodičkih izvješća o sigurnosti i planova upravljanja rizikom, formata protokola, sažetaka i završnih izvješća o neitervencijskim studijama sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja; utvrdila popis biljnih tvari, biljnih pripravaka i njihovih kombinacija za uporabu u tradicionalnim biljnim lijekovima; uvrstila treću zemlju na popis nakon procjenjivanja njezina regulatornog okvira koji se primjenjuje na djelatne tvari koje se izvoze u Uniju i primjene relevantnih uvjeta; i utvrdila dizajna te tehničke, elektroničke i kriptografske zahtjeve za provjeru vjerodostojnosti zajedničkog logotipa koji se treba istaknuti na internetskim stranicama na kojima se javnosti nude lijekovi radi prodaje na daljinu. Te bi ovlasti trebalo izvršavati u skladu s Uredbom (EU) br. 182/2011 Europskog parlamenta i Vijeća⁴³.

⁴³ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/182/oj>).

- (168) Zbog potrebe da se skрати ukupno vrijeme potrebno za odobravanje lijekova, vrijeme od davanja mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu do bilo koje konačne odluke Komisije o nacionalnim odobrenjima za stavljanje u promet, posebno za upućivanja, trebalo bi, u načelu, skratiti na 46 dana.
- (169) Na temelju mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu Komisija bi trebala donijeti nacrt odluke o upućivanju predmetnog zahtjeva. U propisno opravdanim slučajevima Komisija bi trebala moći vratiti mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu ili stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini na daljnje razmatranje Agenciji ili koordinacijskoj skupini, ovisno o slučaju. Komisija u svojem nacrtu odluke može odstupiti od mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu. Komisija bi trebala donijeti svoju konačnu odluku provedbenim aktima nakon pribavljanja mišljenja Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu. 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) br. 182/2011, a posebno mogućnost dobivanja mišljenja odbora pisanim postupkom u hitnim rokovima koji, u načelu, nisu dulji od deset kalendarskih dana.

- (170) Komisiji bi trebalo delegirati ovlast za donošenje akata u skladu s člankom 290. UFEU-a radi donošenja svih potrebnih izmjena Priloga II. kako bi se uzeo u obzir znanstveni i tehnički napredak; izmijenili prilozi od I. do VI. radi njihove prilagodbe znanstvenom i tehničkom napretku te izmijenili zahtjevi u pogledu procjene rizika za okoliš u vezi s obvezom navođenja je li lijek ili bilo koji od njegovih sastojaka ili drugih sastavnih tvari endokrino aktivna tvar ili je raspoređen u jedan od razreda opasnosti navedenih u ovoj Direktivi, obvezom uključivanja u procjenu rizika za okoliš mjera za ublažavanje rizika radi izbjegavanja ili ograničavanja emisija u okoliš sastojaka i sastavnih tvari lijekova koji su navedeni kao onečišćujuće tvari u posebnom zakonodavstvu EU-a i objašnjavanja na koji način takve mjere mogu odgovoriti na utvrđene rizike za okoliš, obvezom uključivanja u procjenu rizika za okoliš za antimikrobne lijekove ocjene rizika od selekcije antimikrobne rezistencije u okolišu zbog proizvodnog lanca opskrbe, primjene i zbrinjavanja antimikrobnih lijekova te obvezom ažuriranja procjene rizika za okoliš relevantnim informacijama, među ostalim relevantnim informacijama iz praćenja stanja okoliša, studija ekotoksičnosti, procjena rizika u skladu s drugim pravnim aktima Unije i podataka o izloženosti okoliša ili, za specifične procjene rizika za okoliš, informacijama o lijekovima koji su potencijalno štetni za okoliš za koje je utvrđeno da nedostaju; izmijenio popis podataka za označivanje iz Priloga IV. kako bi se u obzir uzeli znanstveni napredak ili potrebe pacijenata; izmijenili popis lijekova i kategorije lijekova navedeni u Prilogu VII. kako bi se uzeo u obzir tehnički i znanstveni napredak; izmijenile određene definicije kako bi se uzeo u obzir tehnički i znanstveni napredak te uzimajući u obzir definicije dogovorene na razini Unije i međunarodnoj razini bez izmjene područja primjene definicija; i izmijenili zahtjevi u pogledu stupnja razrjeđenja homeopatskog lijeka kako bi se zajamčila njegova sigurnost kako je utvrđeno u ovoj Direktivi kako bi se uzeo u obzir znanstveni napredak.

Posebno je važno da Komisija tijekom svojeg pripremnog rada provede odgovarajuća savjetovanja, uključujući ona na razini stručnjaka, i da se ta savjetovanja provedu u skladu s načelima utvrđenima u Međuinstitucijskom sporazumu o boljoj izradi zakonodavstva od 13. travnja 2016. 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.

- (171) Komisiji bi trebalo delegirati ovlast za donošenje akata u skladu s člankom 290. UFEU-a kako bi se dopunili određeni elementi ove Direktive koji nisu ključni u pogledu utvrđivanja sadržaja i oblika monografija procjena rizika za okoliš, postupaka za donošenje i ažuriranje monografija procjena rizika za okoliš, postupaka za dostavljanje informacija, studija i podataka, kriterija utemeljenih na procjeni rizika za odabir i određivanje prioriteta djelatnih tvari u pogledu monografija procjena rizika za okoliš i uporabe monografija procjena rizika za okoliš u kontekstu novih zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijekova u promet kao potpore procjeni rizika za okoliš za te lijekove; utvrđivanja postupka za razmatranje zahtjeva za izdavanje potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari, objave takvih potvrda, postupka za izmjene glavnog spisa o djelatnoj tvari i pripadajuće potvrde, pristupa glavnom spisu o djelatnoj tvari i pripadajućem izvješću o ocjeni; u pogledu utvrđivanja dodatnih glavnih spisa o kakvoći radi pružanja informacija o sastojku lijeka, postupka za razmatranje zahtjeva za izdavanje potvrde o glavnom spisu o kakvoći, objave takvih potvrda, postupka za izmjene glavnog spisa o kakvoći i pripadajuće potvrde te pristupa dodatnom glavnom spisu o kakvoći i pripadajućem izvješću o ocjeni; utvrđivanja tvari na koje se primjenjuju odredbe o dodatnom glavnom spisu o kakvoći; utvrđivanja situacija u kojima se mogu zahtijevati studije djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja; utvrđivanja prilagođenog okvira za lijekove ili kategorije lijekova navedene u Prilogu VII., kao i tehničke dokumentacije koju treba dostaviti u tom pogledu; utvrđivanja skraćenog popisa obveznih podataka za označivanje naznačenih u Prilogu V. koji se navode na vanjskom pakiranju višedržavnih pakiranja koja su ujedno i višejezična; utvrđivanja detaljnih pravila za sigurnosne oznake utvrđivanjem obilježja i tehničke specifikacije jedinstvenog identifikatora sigurnosnih oznaka koji omogućuje provjeru autentičnosti lijekova i identifikaciju pojedinačnih pakiranja te utvrđivanjem popisa lijekova ili kategorija lijekova koji se izdaju na liječnički recept, a ne moraju nositi sigurnosne oznake, i onih koji se izdaju bez liječničkog recepta, a moraju nositi sigurnosne oznake;

utvrđivanja iznimaka od izmjena te kategorija u koje izmjene treba razvrstati i utvrđivanja postupaka za razmatranje zahtjeva za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet te utvrđivanja uvjeta i postupaka za suradnju s trećim zemljama i međunarodnim organizacijama za razmatranje zahtjeva za takve izmjene; utvrđivanja kriterija i provjera u pogledu procjene mogućeg krivotvorenja lijekova; utvrđivanja godišnje obavijesti koju kvalificirana osoba dostavlja nadležnom tijelu države članice u kojoj se nalazi decentralizirani pogon o popisu promjena do kojih je došlo u pogledu informacija dostavljenih u obrascu za registraciju koji se odnosi na taj decentralizirani pogon; utvrđivanja načela dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse za lijekove i djelatne tvari, u skladu s drugim načelima dobre proizvođačke prakse utvrđenima na temelju bilo kojeg drugog pravnog okvira Unije te pravila koja se primjenjuju na pomoćne tvari u pogledu formalizirane procjene rizika u svrhu utvrđivanja odgovarajuće dobre proizvođačke prakse uzimajući u obzir zahtjeve u okviru drugih odgovarajućih sustava kvalitete te izvor i predviđenu namjenu pomoćnih tvari i prethodne nedostatke u kakvoći; i utvrđivanjem načela koja se primjenjuju na sustav nadzora, zajedničke inspekcije, razmjenu informacija i suradnju u koordinaciji inspekcija u okviru sustava nadzora i na pouzdana regulatorna tijela izvan Unije. Posebno je važno da Komisija tijekom svojeg pripremnog rada provede odgovarajuća savjetovanja, uključujući ona na razini stručnjaka, i da se ta savjetovanja provedu u skladu s načelima utvrđenima u Međuinstitucijskom sporazumu o boljoj izradi zakonodavstva od 13. travnja 2016.. 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.

- (172) Cilj je ove Direktive omogućiti pravo na pristup preventivnoj zdravstvenoj zaštiti i pravo na liječenje pod uvjetima utvrđenima nacionalnim zakonodavstvima i praksom te osigurati visok stupanj zaštite zdravlja ljudi pri utvrđivanju i provedbi svih politika i aktivnosti Unije, kako je utvrđeno u članku 35. Povelje Europske unije o temeljnim pravima.
- (173) 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 dovela do neusklađenosti, nejednakog pristupa pacijenata lijekovima i prepreka na unutarnjem tržištu, nego se zbog njihovih 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.

- (174) Provedeno je savjetovanje s Europskim nadzornikom za zaštitu podataka u skladu s člankom 42. stavkom 1. Uredbe (EU) 2018/1725 te je on dao mišljenje 19. lipnja 2023.
- (175) U skladu sa Zajedničkom političkom izjavom država članica i Komisije od 28. rujna 2011. o dokumentima s objašnjenjima⁴⁴, 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:

⁴⁴ SL C 369, 17.12.2011., str. 14.

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, oglašavanje, nadzor, kontrolu i primjenu lijekova za humanu primjenu.
2. Ova se Direktiva primjenjuje na lijekove za humanu primjenu namijenjene stavljanju u promet.
3. Osim na lijekove iz stavka 2. poglavlje XI. primjenjuje se i na polazne materijale, djelatne tvari, pomoćne tvari i međuproizvode.
4. Ako je proizvod koji je obuhvaćen definicijom lijeka iz ove Direktive također obuhvaćen definicijom iz drugog pravnog akta Unije i postoji sukob između pravila koja se primjenjuju na taj proizvod na temelju ove Direktive i na temelju tog drugog pravnog akta Unije, prednost imaju pravila utvrđena u ovoj Direktivi.

5. Uz iznimku članka 2., ova Direktiva ne primjenjuje se na:

- (a) lijekove pripremljene u ljekarni prema liječničkom receptu ili, ako je to predviđeno u nacionalnom pravu, prema pisanoj uputi liječnika, kako bi se zadovoljile posebne potrebe pojedinačnog pacijenta („magistralni pripravci”);
- (b) lijekove pripremljene u ljekarni u skladu s farmakopejom i namijenjene neposrednom izdavanju pacijentima te ljekarne („galenski pripravci”).

Magistralni pripravci ili galenski pripravci ne obuhvaćaju lijekove navedene u točkama 1. i 2. Priloga Uredbi (EU) 2026/...⁺.

6. Ova se Direktiva ne primjenjuje na:

- (a) ispitivane lijekove kako su definirani u članku 2. stavku 2. točki 5. Uredbe (EU) br. 536/2014;
- (b) tvari ljudskog podrijetla (SoHO), osim ako su obuhvaćene definicijom lijeka za naprednu terapiju ili lijeka dobivenog iz tvari ljudskog podrijetla osim lijekova za naprednu terapiju.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

7. Bez utjecanja na pravila utvrđena u Uredbi (EU) 2024/1938, među ostalim u pogledu načela dobrovoljnog i neplaćenog darivanja, ovom Direktivom ni svim uredbama na koje se upućuje u ovoj Direktivi ne dovodi se u pitanje primjena nacionalnog zakonodavstva kojim se zabranjuje ili ograničava uporaba bilo koje specifične vrste tvari ljudskog podrijetla ili životinjskih stanica, ili prodaja, izdavanje ili primjena lijekova koji sadržavaju takve tvari ili stanice, sastoje se od njih ili su dobiveni od njih, zbog razloga koji nisu obuhvaćeni ovom Direktivom ili tim uredbama.

Države članice obavješćuju Komisiju o takvom nacionalnom zakonodavstvu.

8. Ova Direktiva ne utječe na ovlasti tijela država članica u pogledu određivanja cijena lijekova ili njihova uključivanja u područje primjene nacionalnih sustava zdravstvenog osiguranja na temelju zdravstvenih, gospodarskih i socijalnih uvjeta.
9. Ova Direktiva ne utječe na primjenu nacionalnog zakonodavstva kojim se zabranjuje ili ograničava prodaja, izdavanje ili primjena lijekova kao što su kontracepcijska sredstva ili abortivna sredstva.

Države članice obavješćuju Komisiju o takvom nacionalnom zakonodavstvu.

Članak 2.

Magistralni pripravci i galenski pripravci

1. Država članica može dopustiti ljekarni da opskrbljuje bolnicu koja je njezin klijent galenskim pripravcima na zahtjev te bolnice.

Takva opskrba podliježe odobrenju nadležnog tijela predmetne države članice.

2. Ako je to potrebno kako bi se osigurala dostupnost magistralnog pripravka radi zadovoljavanja posebnih potreba pojedinačnih pacijenata, države članice mogu dopustiti ljekarnama da magistralne pripravke pripreme unaprijed ako je to propisno opravdano, na temelju očekivanih liječničkih recepata ili uputa, ovisno o slučaju, za takve pacijente.

U takvim se slučajevima magistralni pripravak pripravlja:

- (a) za najviše sljedećih sedam dana; ili
- (b) ako je to propisno opravdano i uzimajući u obzir svojstva lijeka, za najviše sljedeća tri tjedna.

Države članice osiguravaju da ljekarne vode evidenciju magistralnih pripravaka koji su pripremljeni unaprijed u skladu s ovim stavkom, uključujući opravdanja za to, i da je relevantna dokumentacija dostupna za inspekciju.

Članak 3.

Lijekovi za naprednu terapiju pripremljeni na temelju bolničkog izuzeća

1. Odstupajući od članka 1. stavka 1., samo se ovaj članak primjenjuje na lijekove za naprednu terapiju koji su nerutinski pripremljeni u pojedinoj državi članici u skladu sa zahtjevima iz stavka 3. i koji se primjenjuju u toj državi članici u bolnici pod isključivom stručnom odgovornošću liječnika kako bi odgovarali pojedinačnom liječničkom receptu za lijek posebno pripremljen za zadovoljavanje potreba pojedinačnog pacijenta („lijekovi za naprednu terapiju pripremljeni na temelju bolničkog izuzeća”).

2. Države članice osiguravaju da je za proizvodnju i primjenu lijeka za naprednu terapiju pripremljenog na temelju bolničkog izuzeća potrebno odobrenje nadležnog tijela države članice („odobrenje na temelju bolničkog izuzeća”). Države članice obavješćuju Agenciju o svakom takvom odobrenju i njegovim naknadnim promjenama.

Zahtjev za izdavanje odobrenja na temelju bolničkog izuzeća podnosi se nadležnom tijelu države članice u kojoj se bolnica nalazi.

3. Države članice osiguravaju da lijekovi za naprednu terapiju pripremljeni na temelju bolničkog izuzeća ispunjavaju zahtjeve jednakovrijedne dobrim proizvođačkim praksama i zahtjevima u pogledu sljedivosti za lijekove za naprednu terapiju iz članka 163. ove Direktive i iz članka 15. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća⁴⁵ te zahtjeve u pogledu farmakovigilancije jednakovrijedne onima predviđenima na razini Unije u skladu s Uredbom (EU) 2026/...⁺.
4. Države članice osiguravaju da nositelj odobrenja na temelju bolničkog izuzeća prikuplja i barem jednom godišnje nadležnim tijelima država članica dostavlja podatke o primjeni, sigurnosti i djelotvornosti lijekova za naprednu terapiju pripremljenih na temelju bolničkog izuzeća, kao i sve relevantne podatke navedene u provedbenim aktima iz stavka 7. Podaci se prikupljaju i dostavljaju na strukturiran i standardiziran način kojim se osiguravaju čvrsti, pouzdani i usporedivi rezultati i zaključci.

⁴⁵ 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.,
ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj>).

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Nadležna tijela država članica preispituju podatke i provjeravaju usklađenost lijekova za naprednu terapiju pripravljenih na temelju bolničkog izuzeća sa zahtjevima iz stavka 3.

Nadležna tijela država članica ili Agencija na zahtjev pružaju znanstvene i regulatorne savjete subjektima koji razvijaju lijekove za naprednu terapiju za pripremu i primjenu na temelju bolničkog izuzeća te nositeljima odobrenja na temelju bolničkog izuzeća o daljnjem razvoju njihovih lijekova za naprednu terapiju i, prema potrebi, u svrhu dobivanja odobrenja za stavljanje u promet koje je izdala Unija.

5. Ako se odobrenje na temelju bolničkog izuzeća ukine zbog pitanja povezanih sa sigurnošću ili djelotvornošću, nadležno tijelo države članice koje je izdalo odobrenje na temelju bolničkog izuzeća o tome obavješćuje Agenciju. Agencija obavješćuje nadležna tijela drugih država članica.
6. Nadležno tijelo države članice koje je izdalo odobrenje na temelju bolničkog izuzeća jednom godišnje Agenciji dostavlja podatke o primjeni, sigurnosti i djelotvornosti lijeka za naprednu terapiju pripravljenog na temelju bolničkog izuzeća. Agencija u suradnji s nadležnim tijelima država članica i Komisijom uspostavlja i održava registar tih podataka, uključujući mehanizam za njihovo dostavljanje elektroničkim putem.

7. Komisija donosi provedbene akte kojima se utvrđuje sljedeće:
- (a) pojedinosti zahtjeva za izdavanje odobrenja na temelju bolničkog izuzeća iz stavka 2. drugog podstavka, uključujući dokaze o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijekova za naprednu terapiju pripremljenih na temelju bolničkog izuzeća potrebne za izdavanje odobrenja i naknadne izmjene tog odobrenja;
 - (b) sadržaj i format za prikupljanje i dostavljanje podataka iz stavka 4.;
 - (c) praktične aranžmane za razmjenu znanja među nositeljima odobrenja na temelju bolničkog izuzeća unutar iste države članice ili u različitim državama članicama;
 - (d) modalitete za nerutinsku pripravu i primjenu lijekova za naprednu terapiju na temelju bolničkog izuzeća.

Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 217. stavka 2.

8. Agencija do ... [pet godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive], a zatim svakih pet godina, Komisiji podnosi izvješće o iskustvu stečenom pri odobravanju bolničkih izuzeća. Izvješća se pripremaju na temelju doprinosa država članica i podataka iz stavka 4. Izvješća se objavljuju.

Članak 4.

Izuzeća u određenim okolnostima

1. Država članica može, radi zadovoljenja posebnih potreba, izuzeti iz zahtjeva ove Direktive lijekove izdane na temelju nepoticane narudžbe u dobroj vjeri ili očekivane nepoticane narudžbe u dobroj vjeri, koji su pripravljeni ili se primjenjuju u skladu sa specifikacijama ovlaštenog zdravstvenog djelatnika i namijenjeni su zadovoljavanju posebnih potreba pojedinačnih pacijenata pod izravnom osobnom odgovornošću tog ovlaštenog zdravstvenog djelatnika. Međutim, u takvim slučajevima država članica potiče zdravstvene djelatnike i pacijente da nadležnom tijelu te države članice dostavljaju podatke o sigurnosti primjene takvih lijekova u skladu s člankom 100.

Za proizvode alergena izdane u skladu s ovim stavkom nadležno tijelo države članice može zatražiti dostavljanje relevantnih informacija u skladu s Prilogom II.

2. U opravdanim slučajevima, ako pojedina država članica smatra da druge mjere nisu dovoljne za osiguravanje dostupnosti određenih lijekova ili primjerenih alternativa za pacijente u toj državi članici, ona može privremeno dopustiti pripremu lijekova i njihovo izdavanje radi:

- (a) ublažavanja ili uklanjanja nestašice u toj državi članici;

- (b) odgovaranja na posebne potrebe pacijenata u toj državi članici u situaciji u kojoj je odobrenje za stavljanje lijeka u promet povučeno na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet zbog razloga koji nisu povezani s kakvoćom, sigurnošću ili djelotvornošću lijeka; ili
- (c) odgovaranja na posebne potrebe pacijenata u toj državi članici u situaciji u kojoj postoji odobreni lijek u Uniji, ali taj lijek nema specifičnu jačinu, farmaceutski oblik ili formulaciju potrebne za odgovaranje na te potrebe.

Izuzeća iz ovog stavka primjenjuju se samo u mjeri u kojoj je to potrebno kako bi se zadovoljile posebne potrebe pacijenata u predmetnoj državi članici i samo ako:

- (a) u Uniji nije odobren primjeren alternativni lijek; ili
- (b) takav alternativni lijek postoji, ali nije dostupan u toj državi članici ili se ne može izdati u skladu sa stavkom 1. ovog članka.

Uz to, za potrebe prvog podstavka točke (a) izuzeće se primjenjuje samo ako se nestašica u toj državi članici ne može riješiti koordiniranim djelovanjima Unije.

Država članica nastoji, u mjeri u kojoj je to moguće, odgovoriti na nestašicu iz prvog podstavka točke (a) primjenom ove Direktive i Uredbe (EU) 2026/...⁺ prije no što pribjegne primjeni ovog stavka. Isključivo financijski razlozi ne predstavljaju posebne potrebe koje opravdavaju primjenu ovog stavka.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Za lijekove koji se pripremaju i izdaju u skladu s ovim stavkom država članica osigurava sljedeće:

- (a) pripremu lijeka odobrilo je nadležno tijelo te države članice na temelju ocjene slučaja i zbog razloga povezanih s javnim zdravljem;
- (b) u slučaju nestašice iz prvog podstavka točke (a), odobrenje na temelju točke (a) ovog podstavka ukida se ako je nestašica riješena ili se lijek može izdati u skladu sa stavkom 1.;
- (c) u slučajevima iz prvog podstavka točaka (b) i (c) koji nisu nestašice odobrenje na temelju točke (a) ovog podstavka vremenski je ograničeno, potreba za izuzećem ocjenjuje se u odgovarajućim vremenskim razmacima te se odobrenje ukida bez nepotrebne odgode ako je primjereni lijek odobren u Uniji i dostupan u toj državi članici ili ako se lijek može izdati u skladu sa stavkom 1.;
- (d) uspostavljen je odgovarajući nadzor koji provodi nadležno tijelo te države članice, a osobito se prate i evaluiraju sva pitanja povezana s kakvoćom i sigurnošću lijeka;
- (e) objekt koji pripravlja lijek poštuje načela dobre proizvođačke prakse iz članka 163.;

- (f) kakvoću, sigurnost i djelotvornost te povoljan omjer koristi i rizika lijeka potvrdilo je nadležno tijelo te države članice;
 - (g) lijek se izdaje pacijentima pod nadzorom ovlaštenog zdravstvenog djelatnika.
3. Države članice mogu iz zahtjeva ove Direktive privremeno izuzeti lijekove proizvedene i isporučene isključivo oružanim snagama u vojne ili obrambene svrhe i pripremljene pod odgovornošću nacionalnog tijela za vojna ili obrambena pitanja na temelju nacionalnih monografija za proizvodnju i ocjenu kakvoće tih lijekova.
4. Ne dovodeći u pitanje članak 30. Uredbe (EU) 2026/...⁺, države članice mogu privremeno odobriti primjenu i distribuciju neodobrenog lijeka kao odgovor na moguće ili potvrđeno širenje patogenih uzročnika bolesti, toksina, kemijskih agensa ili nuklearnog zračenja koji bi mogli uzrokovati štetu.
5. Države članice osiguravaju da, bez obzira na to je li izdano nacionalno odobrenje za stavljanje u promet ili odobrenje za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku, nositelji odobrenja za stavljanje u promet, proizvođači i zdravstveni djelatnici ne podliježu građanskopravnoj ili upravnoj odgovornosti ni za kakve posljedice koje proizlaze iz primjene lijeka koja nije u skladu s odobrenim terapijskim indikacijama ili primjene neodobrenog lijeka, ako je takvu primjenu preporučilo ili zatražilo nadležno tijelo države članice kao odgovor na moguće ili potvrđeno širenje patogenih uzročnika bolesti, toksina, kemijskih agensa ili nuklearnog zračenja koji bi mogli uzrokovati štetu.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. Stavak 5. ovog članka ne utječe na odgovornost za neispravne proizvode, kako je predviđena Direktivom (EU) 2024/2853 Europskog parlamenta i Vijeća⁴⁶.

Članak 5.

Definicije

1. Za potrebe ove Direktive, primjenjuju se sljedeće definicije:

1. „lijek” ili „lijek za humanu primjenu” znači:

- (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:

- (a) ljudskog podrijetla, kao što su ljudska tkiva i stanice, ljudska krv, ljudske izlučine i proizvodi od ljudske krvi;

⁴⁶ Direktiva (EU) 2024/2853 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. listopada 2024. o odgovornosti za neispravne proizvode i stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 85/374/EEZ (SL L, 2024/2853, 18.11.2024., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2024/2853/oj>).

- (b) životinjskog podrijetla, kao što su 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, kao što su biljke, uključujući alge, dijelovi biljaka, biljne izlučine i eksudati, te ekstrakti;
 - (d) kemijskog podrijetla, kao što su kemijski elementi, prirodni kemijski materijali i kemijski proizvodi dobiveni kemijskom promjenom ili sintezom;
 - (e) mikroorganizmi, kao što su bakterije, virusi i protozoe;
 - (f) gljive, kao što su mikrogljive (kvasci);
3. „djelatna tvar” znači svaka tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja, kad se koristi u toj 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 medicinske dijagnoze;
4. „polazni materijal” znači svaki materijal iz kojeg se proizvodi ili ekstrahira djelatna tvar;
5. „međuproizvod” znači svaki djelomično prerađeni materijal koji se mora podvrgnuti daljnjim fazama proizvodnje prije nego što postane bulk lijek ili gotovi lijek;

6. „pomoćna tvar” znači svaki sastojak lijeka koji nije djelatna tvar;
7. „funkcionalna pomoćna tvar” znači pomoćna tvar koja doprinosi djelovanju lijeka ili ga poboljšava ili ima djelovanje koje je pomoćno u odnosu na djelovanje djelatne tvari, ali sama po sebi ne daje terapijski doprinos;
8. „lijek za naprednu terapiju” znači lijek za naprednu terapiju kako je definiran u članku 2. stavku 1. točki (a) Uredbe (EZ) br. 1394/2007;
9. „kombinirani lijek za naprednu terapiju” znači kombinirani lijek za naprednu terapiju kako je definiran u članku 2. stavku 1. točki (d) Uredbe (EZ) br. 1394/2007, među ostalim kada kombinirani lijek za naprednu terapiju kao sastavni dio sadržava lijek za gensku terapiju;
10. „proizvod alergena” znači svaki lijek koji je namijenjen otkrivanju ili poticanju određene stečene promjene u imunološkom odgovoru na alergen;
11. „neklinički”, kada se odnosi na studiju ili ispitivanje, znači studija ili ispitivanje koje je provedeno *in vitro*, *ex vivo*, *in silico* ili *in chemico*, ili *in vivo* ispitivanje koje nije provedeno na ljudima, povezano s istraživanjem sigurnosti i djelotvornosti lijeka, kao što su jednostavni i složeni testovi na ljudskim stanicama, mikrofiziološki sustavi, uključujući „organe na čipu”, računalno modeliranje i druge *in silico* metode, druge metode ispitivanja koje se ne temelje ili se temelje na ljudskoj biologiji te ispitivanja koja se temelje na životinjama;

12. „referentni lijek” znači lijek koji je odobren ili je bio odobren od strane države članice ili Komisije na temelju članka 6., u skladu s člankom 7.;
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. „bioslični lijek” znači biološki lijek koji je sličan referentnom biološkom lijeku i ima istu jačinu, farmaceutski oblik i put primjene;
16. „odobrenje za pristup” znači izvorni dokument koji potpisuje vlasnik podataka ili predstavnik vlasnika i kojim se nadležnom tijelu države članice ili Agenciji, ovisno o slučaju, ili Komisiji daje dopuštenje za upotrebu podataka u korist treće strane za potrebe ove Direktive;

17. „lijeak kombinacija fiksniha doza” znači lijeak koji se sastoji od kombinacije djelatnih tvari namijenjen stavljanju u promet kao jedan farmaceutsli oblik;
18. „paketa s više lijekova” znači paketa koji sahržava više od jednoga lijeka pod jednim izmišljenim nazivom i namijenjen je za primjenu u liječenju, pri čemu se pojedinačni lijekovi u paketu primjenjuju istodobno ili uzastopno u medicinske svrhe;
19. „radiofarmaceutik” znači svaki lijeak koji pripremljen za primjenu sahržava jedan ili više radionuklida (radioaktivni izotopi) u medicinske svrhe;
20. „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;
21. „kompleta za radiofarmaceutske pripravke” znači pripravak koji se rekonstituira ili kombinira s radionuklidom u gotovi radiofarmaceutik, najčešće neposredno prije primjene;
22. „radionuklidni prekursor” znači bilo koji radionuklid proizveden za radiooznačivanje druge tvari prije primjene;

23. „antimikrobni lijek” znači svaki lijek s izravnim djelovanjem na mikroorganizme koji se primjenjuje za liječenje ili sprečavanje infekcija ili zaraznih bolesti, uključujući antibiotike, antiviralna sredstva, antimikotike i antiprotozoike;
24. „antimikrobna rezistencija” znači sposobnost mikroorganizma da preživi ili da raste u prisutnosti određene koncentracije antimikrobne tvari koja je obično dovoljna ili je ranije bila dovoljna da inhibira rast tog mikroorganizma ili da ubije taj mikroorganizam;
25. „integralna kombinacija lijeka i medicinskog proizvoda” znači kombinacija lijeka i medicinskog proizvoda, pri čemu vrijedi sljedeće:
- (a) to dvoje čini 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 cjeloviti proizvod koji je namijenjen isključivo za primjenu u danoj kombinaciji i medicinski proizvod nije namijenjen za višekratnu primjenu;
26. „lijek za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom ili s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom” znači lijek prezentiran u paketu s medicinskim proizvodom ili namijenjen za uporabu s određenim medicinskim proizvodom ili *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom i naveden u sažetku opisa svojstava lijeka;

27. „kombinacija lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod” znači specifična kombinacija lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod ili *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod, namijenjena za uporabu u toj kombinaciji u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka;
28. „medicinski proizvod” znači medicinski proizvod kako je definiran u članku 2. točki 1. Uredbe (EU) 2017/745;
29. „*in vitro* dijagnostički medicinski proizvod” znači *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod kako je definiran u članku 2. točki 2. Uredbe (EU) 2017/746;
30. „imunološki lijek” znači:
- (a) cjepivo, proizvod alergena ili drugi lijek koji stvara aktivnu i specifičnu imunološku reakciju;
 - (b) lijek koji se sastoji od toksina, seruma, poliklonalnih ili monoklonalnih antitijela ili drugih imunoglobulina i upotrebljava se za stvaranje pasivne imunosti ili za dijagnosticiranje imunosnog stanja;
31. „cjepivo” znači lijek namijenjen stvaranju imunosnog odgovora radi prevencije, uključujući profilaksu nakon izlaganja, i liječenja bolesti uzrokovanih zaraznim agensom;

32. „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 dugotrajnom transkripcijom ili translacijom prenesenih genetskih materijala, ili koja sadržava ili se sastoji od stanica podvrgnutih takvim promjenama;
33. „lijek za terapiju somatskim stanicama” znači biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:
- (a) sadržava ili se sastoji od stanica ili tkiva podvrgnutih znatnoj manipulaciji tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva važna za namijenjenu kliničku uporabu, ili stanica ili tkiva koji nisu namijenjeni za istu osnovnu funkciju ili 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 ne smatraju se značajnim manipulacijama.

34. „platformska tehnologija” znači tehnologija ili skup tehnologija koje imaju potencijal za ugrađivanje u više od jednog lijeka ili za to da ih upotrebljava više lijekova, koje su sveobuhvatne, dobrih karakteristika, ponovljive i standardizirane i koje se upotrebljavaju za razvoj, proizvodni proces ili kontrolu kvalitete lijekova, a oslanjaju se na postojeće znanje i uspostavljene su u skladu sa znanstvenim načelima za koja postoji razumna znanstvena sigurnost da će ostati nepromijenjena u svim lijekovima;
35. „glavni spis o platformskoj tehnologiji” znači dokument koji je pripremio vlasnik platformske tehnologije i koji sadržava detaljan opis platformske tehnologije;
36. „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, 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;

37. „tvar ljudskog podrijetla” ili „SoHO” znači tvar ljudskog podrijetla kako je definirana u članku 3. točki 1. Uredbe (EU) 2024/1938;
38. „plan upravljanja rizikom” znači detaljan opis sustava upravljanja rizikom;
39. „sustav upravljanja rizikom” znači skup farmakovigilancijskih aktivnosti i mjera usmjeren na identificiranje, karakteriziranje, prevenciju ili minimizaciju rizika povezanih s lijekom, uključujući ocjenu učinkovitosti tih aktivnosti i mjera;
40. „procjena rizika za okoliš” znači evaluacija rizika za okoliš ili rizika za javno zdravlje koje predstavlja uvođenje lijeka u okoliš nakon primjene i zbrinjavanja lijeka te utvrđivanje mjera za sprečavanje, ograničavanje i ublažavanje rizika, a za antimikrobne lijekove obuhvaća i evaluaciju rizika od selekcije antimikrobne rezistencije u okolišu zbog proizvodnje, primjene i zbrinjavanja tog lijeka;
41. „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;

- 42. „glavni spis o djelatnoj tvari” znači dokumentacija koju priprema proizvođač djelatne tvari i koja sadržava podatke i dokumente o kakvoći djelatne tvari, uključujući detaljan opis proizvodnog procesa, kontrole kvalitete tijekom proizvodnje i validacije procesa;
- 43. „plan pedijatrijskog istraživanja” znači istraživački i razvojni program čiji je cilj osigurati generiranje podataka potrebnih za utvrđivanje uvjeta pod kojima se lijek može odobriti za liječenje pedijatrijske populacije;
- 44. „pedijatrijska populacija” znači dio populacije od rođenja do dobi od 18 godina;
- 45. „liječnički recept” znači recept za lijekove koji je propisala stručna osoba koja je za to kvalificirana;
- 46. „zlorporaba lijekova” znači hotimična pretjerana primjena lijekova, bez obzira na to je li trajna ili povremena, koja je praćena štetnim fizičkim ili psihičkim učincima;
- 47. „omjer koristi i rizika” znači ocjena pozitivnih terapijskih učinaka lijeka u odnosu na rizike iz točke 41. podtočke (a);
- 48. „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;

49. „uputa o lijeku” znači uputa koja sadržava informacije koje su namijenjene korisniku i koja je priložena lijeku;
50. „vanjsko pakiranje” znači pakiranje u koje se stavlja unutarnje pakiranje;
51. „unutarnje pakiranje” znači spremnik ili drugi oblik pakiranja koji je u neposrednom dodiru s lijekom;
52. „označivanje” znači informacije na unutarnjem pakiranju ili na vanjskom pakiranju;
53. „naziv lijeka” znači:
- (a) izmišljeni naziv koji nije moguće zamijeniti za uobičajeni naziv; ili
 - (b) uobičajeni naziv odnosno znanstveni naziv popraćen žigom ili nazivom nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
54. „uobičajeni naziv” znači međunarodni nezaštićeni naziv koji za djelatnu tvar preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija;
55. „jačina”, kada se odnosi na lijek, znači sadržaj djelatnih tvari u lijeku iskazan kvantitativno po jedinici doze, po jedinici volumena ili po jedinici mase, u skladu s oblikom doze;

56. „krivotvoreni lijek” znači svaki lijek koji je neistinito prikazan s obzirom na:

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

Ova definicija ne obuhvaća nenamjerne nedostatke u kakvoći te se njome ne dovode u pitanje prava intelektualnog vlasništva.

57. „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;

58. „neprofitni subjekt” znači fizička ili pravna osoba koja ne ostvaruje ili ne namjerava ostvarivati dobit ili koja nije u vlasništvu ili pod izravnom ili neizravnom kontrolom subjekta koji ostvaruje dobit i koja s takvim subjektom nije sklopila sporazum o sponzorstvu razvoja lijeka ili o sudjelovanju u razvoju lijeka i, u slučaju pravne osobe, nije u vlasništvu takvog subjekta; „subjekti koji se ne bave gospodarskom djelatnošću” iz Priloga V. Uredbi (EU) 2024/568 Europskog parlamenta i Vijeća⁴⁷ smatraju se neprofitnim subjektima;
59. „mikropoduzeća te mala i srednja poduzeća” znači mikropoduzeća te mala i srednja poduzeća kako su definirana u članku 2. Priloga Preporuci Komisije 2003/361/EZ⁴⁸;
60. „izmjena” ili „izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet” znači:
- (a) svaka izmjena sadržaja podataka i dokumenata iz članka 7. stavka 2., članaka od 10. do 15. ili članka 65. ove Direktive, iz priloga I. i II. ovoj Direktivi te iz članka 7. Uredbe (EU) 2026/...⁺; ili

⁴⁷ Uredba (EU) 2024/568 Europskog parlamenta i Vijeća od 7. veljače 2024. o naknadama i pristojbama koje se plaćaju Europskoj agenciji za lijekove, o izmjeni uredbi (EU) 2017/745 i (EU) 2022/123 Europskog parlamenta i Vijeća te o stavljanju izvan snage Uredbe (EU) br. 658/2014 Europskog parlamenta i Vijeća i Uredbe Vijeća (EZ) br. 297/95 (SL L, 2024/568, 14.2.2024., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/568/oj>).

⁴⁸ Preporuka Komisije 2003/361/EZ od 6. svibnja 2003. o definiciji mikropoduzeća te malih i srednjih poduzeća (SL L 124, 20.5.2003., str. 36., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reco/2003/361/oj>).

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (b) svaka izmjena uvjeta odluke o izdavanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući sažetak opisa svojstava lijeka i sve uvjete, obveze ili ograničenja koji utječu na odobrenje za stavljanje u promet, ili promjene u označivanju ili uputi o lijeku povezane s promjenama sažetka opisa svojstava lijeka;
61. „studija sigurnosti primjene 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;
62. „farmakovigilancijski sustav” znači sustav koji upotrebljavaju nositelj odobrenja za stavljanje u promet ili države članice za ispunjavanje zadaća i odgovornosti iz poglavlja IX. i koji je osmišljen za praćenje sigurnosti odobrenih lijekova i otkrivanje svih promjena u njihovu omjeru koristi i rizika;
63. „glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu” znači detaljan opis farmakovigilancijskog sustava koji koristi nositelj odobrenja za stavljanje u promet u pogledu jednog ili više odobrenih lijekova;
64. „nuspojava” znači štetna i neželjena reakcija na lijek;

65. „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;
66. „neočekivana nuspojava” znači nuspojava čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka;
67. „homeopatski lijek” znači lijek pripremljen iz homeopatskih izvora u skladu s homeopatskim postupkom proizvodnje opisanom u Europskoj farmakopeji ili, ako nije opisan u njoj, u drugim farmakopejama koje se trenutačno službeno upotrebljavaju u državama članicama;
68. „tradicionalni biljni lijek” znači biljni lijek koji ispunjava uvjete utvrđene u članku 138. stavku 1.;
69. „biljni lijek” znači svaki lijek koji kao djelatne tvari sadržava 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;
70. „biljne tvari” znači sve uglavnom cijele, razlomljene ili rezane biljke, dijelovi biljaka, alge, gljive i lišajevi u neobrađenom, obično suhom ili svježem obliku, i određeni eksudati koji nisu bili podvrgnuti posebnom postupku obrade; precizno su definirane dijelom biljke koji se koristi i botaničkim imenom u skladu s binarnim sustavom (rod, vrsta, podvrsta i autor);

71. „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;
72. „podudarni proizvod” znači proizvod s istim djelatnim tvarima, neovisno o upotrijebljenim pomoćnim tvarima, s istom ili sličnom namjenom, istovjetne jačine i doziranja te jednakog ili sličnog puta primjene kao tradicionalni biljni lijek za koji je podnesen zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka;
73. „proizvodnja lijekova” znači svaki postupak uključen u proizvodnju lijeka od djelatnih tvari i pomoćnih tvari te svaki povezani postupak, uključujući preradu, punjenje, sterilizaciju i sastavljanje, postupke označivanja, unutarnjeg pakiranja i vanjskog pakiranja te prepakiranje, skladištenje, ispitivanje u okviru kontrole kvalitete i puštanje u promet;
74. „decentralizirana proizvodnja” znači niz aktivnosti proizvodnje povezanih s lijekovima koje se provode pod kontrolom središnjeg pogona koji nadzire jedan ili više decentraliziranih pogona u kojima se takve aktivnosti odvijaju, a koji se nalaze dovoljno blizu pacijentima;

75. „proizvodnja djelatnih tvari” znači svaki postupak uključen u proizvodnju djelatne tvari od polaznih materijala i svaki povezani postupak, uključujući postupke prerade, pakiranja i označivanja, te prepakiranje, skladištenje, ispitivanje u okviru kontrole kvalitete i puštanje u promet;
76. „promet na veliko”, kad je riječ o lijekovima, znači sve aktivnosti koje se sastoje od nabave, skladištenja, izdavanja ili izvoza lijekova, s ciljem ostvarivanja dobiti ili ne, osim opskrbe javnosti lijekovima; takve aktivnosti provode se s proizvođačima ili njihovim skladištima, uvoznici, drugim veleprodajnim subjektima ili ljekarnicima i drugim osobama koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima u predmetnoj državi članici;
77. „posredovanje lijekovima” znači sve aktivnosti povezane s prodajom ili kupnjom lijekova, osim prometa na veliko, koje ne uključuju fizičko rukovanje lijekom i koje se sastoje od neovisnog pregovaranja i pregovaranja u ime druge pravne ili fizičke osobe;
78. „obveza javne usluge” znači obveza trajnog osiguravanja primjerenog izbora lijekova u skladu s potrebama određenog geografskog područja i opskrba traženim lijekovima na tom cijelom geografskom području u vrlo kratkom roku.

2. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 218. radi izmjene definicija iz stavka 1. točaka od 2. do 7., točke 9., točke 10., točke 14., točaka od 17. do 23., točaka 25., 26. i 27. te točaka od 31. do 36. kako bi se uzeo u obzir tehnički i znanstveni napredak te uzimajući u obzir definicije dogovorene na razini Unije i međunarodnoj razini bez izmjene područja primjene definicija.

Poglavlje II.

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

ODJELJAK 1.

OPĆE ODREDBE

Članak 6.

Odobrenja za stavljanje u promet

1. Lijek se stavlja u promet u državi članici samo ako je izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s poglavljem III. ove Direktive („nacionalno odobrenje za stavljanje u promet”) ili u skladu s Uredbom (EU) 2026/...⁺ („odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku”).

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Ako je za lijek izdano početno odobrenje za stavljanje u promet, sve razvojne promjene u vezi s tim lijekom, kao što su dodatne terapijske indikacije, jačine, farmaceutski oblici, putovi primjene i vrste i veličine pakiranja, te sve izmjene odobrenja za stavljanje u promet moraju biti uključene u početno odobrenje za stavljanje u promet ili obuhvaćene zasebnim odobrenjem za stavljanje u promet iz stavka 1. Sva ta odobrenja za stavljanje u promet smatraju se dijelom istog globalnog odobrenja za stavljanje u promet, posebno za potrebe podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na temelju članaka od 10. do 13., među ostalim u pogledu isteka razdoblja regulatorne zaštite podataka za zahtjeve u kojima se koristi referentni lijek.

Članak 7.

Opći uvjeti za zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet

1. Radi dobivanja odobrenja za stavljanje u promet nadležnom tijelu države članice ili Agenciji, ovisno o slučaju, podnosi se elektronički zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u jedinstvenom formatu. Agencija jedinstveni format stavlja na raspolaganje nakon savjetovanja s državama članicama.
2. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mora sadržavati podatke i dokumente navedene u Prilogu I. u skladu s Prilogom II. Prema potrebi, zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet može uključivati sažetke dokumenata, potvrde, protokole ili glavne spise u skladu s odjeljkom 4. ovog poglavlja i 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 8. ove Direktive i potporni neobrađeni podaci u skladu s člankom 32. stavkom 1. točkom (e) ove Direktive ili člankom 7. Uredbe (EU) 2026/...⁺.
4. Sustav upravljanja rizikom iz Priloga I. mora biti razmjeran utvrđenim rizicima i potencijalnim rizicima lijeka te potrebi za podacima o sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja.
5. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji u trenutku stupanja ove Direktive na snagu nije odobren u Uniji i novih terapijskih indikacija, među ostalim pedijatrijskih indikacija, novih farmaceutskih oblika, novih jačina i novih putova primjene odobrenih lijekova koji su zaštićeni svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju Uredbe (EZ) br. 469/2009 ili patentom koji omogućuje izdavanje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti, mora sadržavati 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 ili skupinu lijekova na temelju članka 77. Uredbe (EU) 2026/...⁺;

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (c) odluku Agencije kojom se odobrava odgoda na temelju članka 83. Uredbe (EU) 2026/...⁺;
- (d) odluku Agencije donesenu u savjetovanju s Komisijom na temelju članka 85. Uredbe (EU) 2026/...⁺ o privremenom odstupanju od odredbi iz točaka od (a) do (d) ovog podstavka u slučaju izvanrednog stanja u području javnog zdravlja.

Dokumentacija iz prvog podstavka točaka od (a) do (d) kumulativno obuhvaća sve podskupine pedijatrijske populacije.

- 6. Stavak 5. ovog članka ne primjenjuje se na lijekove odobrene na temelju članaka 10., 12. i 14. i članaka od 129. do 145. te lijekove odobrene na temelju članaka 11. i 13. koji nisu zaštićeni svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju Uredbe (EZ) br. 469/2009 ili patentom koji omogućuje izdavanje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti.
- 7. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dokazuje 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.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne smije provoditi ispitivanja na životinjama ako su dostupne znanstveno zadovoljavajuće metode ispitivanja koje ne uključuju ispitivanja na životinjama. Ako nisu dostupne znanstveno zadovoljavajuće metode ispitivanja koje ne uključuju ispitivanja na životinjama, ispitivanje na životinjama provodi se u skladu s Direktivom 2010/63/EU.

Članak 8.

Stručna provjera

1. Prije nego što nadležnim tijelima države članice ili Agenciji, ovisno o slučaju, dostavi detaljne sažetke iz članka 7. stavka 3. podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet osigurava da su te detaljne sažetke 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. ovog članka obrazlažu svako korištenje znanstvene literature na temelju članka 14., u skladu sa zahtjevima utvrđenima u Prilogu II.

Članak 9.

Lijekovi proizvedeni izvan Unije

Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da:

- (a) njihova nadležna tijela ili Agencija, ovisno o slučaju, provjeravaju mogu li proizvođači i uvoznici lijekova iz trećih zemalja proizvoditi lijekove u skladu s podacima dostavljenima na temelju Priloga I. i provoditi kontrole prema metodama opisanima u podacima priloženima zahtjevu u skladu s Prilogom I.;
- (b) njihova nadležna tijela ili Agencija, ovisno o slučaju, mogu proizvođačima i uvoznicima lijekova iz trećih zemalja u opravdanim slučajevima dopustiti da određene faze proizvodnje ili određene kontrole iz točke (a) obavljaju treće strane; u takvim slučajevima provjere nadležnih tijela provode se i u objektu koji je određen.

ODJELJAK 2.

POSEBNI UVJETI ZA ZAHTJEVE ZA IZDAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET PREMA SKRAĆENOM POSTUPKU, BIBLIOGRAFSKE ZAHTJEVE ZA IZDAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET ILI ZAHTJEVE ZA IZDAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET KOJI SE TEMELJE NA SUGLASNOSTI

Članak 10.

Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet generičkih lijekova

1. Odstupajući od članka 7. stavka 2., podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet generičkog lijeka nije obvezan nadležnim tijelima država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju, dostaviti rezultate nekliničkih ispitivanja i kliničkih studija ako se dokaže istovjetnost generičkog lijeka i referentnog lijeka.
2. Za potrebe dokazivanja istovjetnosti generičkog lijeka iz stavka 1. podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet:
 - (a) nadležnim tijelima država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju, dostavlja studije istovjetnosti ili pruža obrazloženje zašto takve studije nisu provedene; i
 - (b) dokazuje da generički lijek ispunjava relevantne kriterije utvrđene u relevantnim detaljnim smjernicama.

3. Stavak 1. primjenjuje se i ako referentni lijek nije odobren u državi članici u kojoj je podnesen zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet generičkog lijeka. U tom slučaju podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje generičkog lijeka u promet navodi ime države članice u kojoj referentni lijek odobren ili je bio odobren.

Na zahtjev nadležnog tijela države članice u kojoj je podnesen zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje generičkog lijeka u promet nadležno tijelo druge države članice u roku od mjesec dana dostavlja potvrdu da je referentni lijek odobren ili je bio odobren, zajedno s podacima o cjelovitom sastavu referentnog lijeka i, ako je to potrebno, svom drugom relevantnom dokumentacijom.

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. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet generičkog lijeka dostavlja dodatne informacije kako bi dokazao 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 u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 11. dostavlja dodatne informacije kako bi dokazao sigurnost ili djelotvornost različitih soli, estera, etera, izomera, mješavina izomera, kompleksa ili derivata odobrene djelatne tvari referentnog lijeka.

Članak 11.

Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet hibridnih lijekova

Kad se radi o zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji nije obuhvaćen definicijom generičkog lijeka ili ima drukčiju jačinu, farmaceutski oblik, put primjene ili terapijske indikacije u usporedbi s referentnim lijekom („hibridni lijek”), nadležnim tijelima država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju, dostavljaju se rezultati relevantnih nekliničkih ispitivanja ili kliničkih studija u mjeri potrebnoj kako bi se uspostavila znanstvena veza s podacima na kojima se temelji odobrenje za stavljanje u promet referentnog lijeka i dokazao profil sigurnosti i djelotvornosti hibridnog lijeka.

Članak 12.

Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet biosličnih lijekova

Za bioslični lijek nadležnim tijelima država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju, dostavljaju se rezultati odgovarajućih ispitivanja i studija usporedivosti. Vrsta i količina dodatnih podataka koji se moraju dostaviti moraju biti u skladu s relevantnim kriterijima utvrđenima u Prilogu II. i povezanim detaljnim smjernicama. Ne zahtijevaju se rezultati drugih ispitivanja i studija iz dokumentacije o referentnom lijeku.

Članak 13.

Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet biohibridnih lijekova

Ako biološki lijek nije obuhvaćen definicijom biosličnog lijeka ili ima drukčiju jačinu, farmaceutski oblik, put primjene ili terapijske indikacije u usporedbi s referentnim biološkim lijekom („biohibridni lijek”), nadležnim tijelima država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju, dostavljaju se rezultati relevantnih nekliničkih ispitivanja ili kliničkih studija u mjeri potrebnoj kako bi se uspostavila znanstvena veza s podacima na kojima se temelji odobrenje za stavljanje u promet referentnog biološkog lijeka i dokazao profil sigurnosti i djelotvornosti biohibridnog lijeka.

Članak 14.

Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet koji se temelje na bibliografskim podacima

Odstupajući od članka 7. stavka 2., od podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne zahtijeva se 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 utvrđenih u Prilogu II. U takvim se slučajevima rezultati ispitivanja zamjenjuju odgovarajućim bibliografskim podacima u obliku znanstvene literature, a podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet uspostavlja znanstvenu vezu između bibliografskih podataka i predmetnog lijeka.

Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na temelju ovog članka podnosi se samo pod uvjetom da podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dokaže sljedeće:

- (a) u trenutku podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet nijedan referentni lijek nije odobren niti je bio odobren u Uniji za djelatnu tvar predmetnog lijeka;
- (b) iako je referentni lijek bio odobren u Uniji za djelatnu tvar predmetnog lijeka, nije dostupan na tržištu u Uniji u trenutku podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet; ili
- (c) zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet odnosi se na biljni lijek čija su djelotvornost i sigurnost utvrđene i dokumentirane u relevantnoj biljnoj monografiji Unije.

Članak 15.

Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet 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 7. stavka 2. u svrhu razmatranja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet koji se odnose na druge lijekove istog kvalitativnog i kvantitativnog sastava djelatnih tvari i istog farmaceutskog oblika.

ODJELJAK 3.

POSEBNI UVJETI ZA ZAHTEJEVE ZA IZDAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET ZA ODREĐENE KATEGORIJE LIJEKOVA

Članak 16.

Lijekovi kombinacije fiksnih doza, platformsko odobrenje za stavljanje u promet i paketi s više lijekova

1. Ako je to propisno opravdano u kliničke svrhe, može se izdati odobrenje za stavljanje u promet lijeka kombinacije fiksnih doza.

2. Ako je to propisno opravdano u kliničke svrhe, odobrenje za stavljanje u promet može se izdati za lijek sastavljen od fiksne i varijabilne komponente koja je unaprijed utvrđena kako bi se, ako je to primjereno, ciljalo na različite varijante zaraznog agensa ili, prema potrebi, lijek prilagodilo značajkama pojedinačnog pacijenta ili skupine pacijenata („platformsko odobrenje za stavljanje u promet”).

Prije podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet takvog lijeka podnositelj zahtjeva od nadležnog tijela države članice ili Agencije, ovisno o slučaju, pribavlja suglasnost za podnošenje zahtjeva.

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

Prije podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje paketa s više lijekova u promet podnositelj zahtjeva od nadležnog tijela države članice ili Agencije, ovisno o slučaju, pribavlja suglasnost za podnošenje zahtjeva.

Članak 17.

Radiofarmaceutici

1. Odobrenje za stavljanje u promet obvezno je za generatore radionuklida, komplete za radiofarmaceutske pripravke i radionuklidne prekursore, osim ako se upotrebljavaju kao polazni materijali, djelatne tvari ili međuproizvodi radiofarmaceutika obuhvaćeni odobrenjem za stavljanje u promet na temelju članka 6. stavka 1.

2. Odobrenje za stavljanje u promet nije obvezno za radiofarmaceutik koji u trenutku uporabe pripravlja osoba ili ustanova koja je u skladu s nacionalnim zakonodavstvom ovlaštena za uporabu takvog radiofarmaceutika u odobrenoj zdravstvenoj ustanovi i koji se pripravlja isključivo iz odobrenih generatora radionuklida, kompleta za radiofarmaceutske pripravke ili radionuklidnih prekursora u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka.

Članak 18.

Antimikrobni lijekovi

1. Ako se zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet odnosi na antimikrobni lijek, uz informacije iz članka 7. stavka 2. zahtjev sadržava sljedeće u skladu s Prilogom I.:
 - (a) plan upravljanja uporabom antimikrobnih lijekova;
 - (b) opis posebnih zahtjeva u pogledu informacija iz članka 72.
2. Nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, preispituje informacije dostavljene u skladu sa stavkom 1. Nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, nameće obveze nositelju odobrenja za stavljanje u promet ako smatra da mjere za ublažavanje rizika sadržane u planu upravljanja uporabom antimikrobnih lijekova nisu zadovoljavajuće.

3. Ako je pakiranje antimikrobnih lijekova namijenjeno izravnom izdavanju pacijentima, nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da veličina pakiranja antimikrobnih lijekova odgovara uobičajenom doziranju i trajanju liječenja.

Članak 19.

Integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda

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

Nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, ocjenjuju omjer koristi i rizika integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda, uzimajući u obzir prikladnost uporabe lijeka zajedno 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 dio integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda.

3. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda mora uključivati dokumentaciju u skladu s Prilogom II. ovoj Direktivi kojom se dokazuje sukladnost medicinskog proizvoda koji je dio integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti utvrđenima u Prilogu I. Uredbi (EU) 2017/745 („ocjenjivanje sukladnosti“), uključujući rezultate ocjenjivanja sukladnosti ili, ako je relevantno, mišljenje prijavljenog tijela o sukladnosti tog medicinskog proizvoda s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti utvrđenima u Prilogu I. Uredbi (EU) 2017/745.
4. U svojoj ocjeni integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, priznaje rezultate ocjenjivanja sukladnosti, uključujući, kada je to relevantno, rezultate ocjenjivanja koje je provelo prijavljeno tijelo.
5. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnog tijela države članice ili Agencije, ovisno o slučaju, 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.

Članak 20.

Lijekovi za isključivu primjenu s medicinskim proizvodom ili s in vitro dijagnostičkim medicinskim proizvodom

1. Za lijekove za isključivu primjenu s medicinskim proizvodom ili s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dostavlja podatke kojima se dokazuje sigurna i učinkovita primjena lijeka uzimajući u obzir njegovu primjenu s medicinskim proizvodom ili s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom.

Nadležna tijela država članica ili Agencija, ovisno o slučaju, ocjenjuju omjer koristi i rizika lijeka uzimajući u obzir primjenu lijeka zajedno s medicinskim proizvodom ili *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom.

2. Za lijekove za isključivu primjenu s medicinskim proizvodom ili s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom medicinski proizvod ili *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod mora ispunjavati zahtjeve utvrđene u Uredbi (EU) 2017/745 ili u Uredbi (EU) 2017/746, ovisno o slučaju.
3. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka za isključivu primjenu s medicinskim proizvodom ili s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom mora uključivati dokumentaciju u skladu s Prilogom II. kojom se dokazuje sukladnost medicinskog proizvoda ili *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti, uključujući, kada je to relevantno, rezultate ocjenjivanja koje je provelo prijavljeno tijelo ili izvješće prijavljenog tijela o ocjenjivanju sukladnosti.

4. U svojoj ocjeni lijeka za isključivu primjenu s medicinskim proizvodom ili s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom nadležna tijela država članica ili Agencija, ovisno o slučaju, priznaju rezultate ocjenjivanja sukladnosti predmetnog medicinskog proizvoda ili *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti utvrđenima u Prilogu I. Uredbi (EU) 2017/745 ili u Prilogu I. Uredbi (EU) 2017/746, ovisno o slučaju, uključujući, kada je to relevantno, rezultate ocjenjivanja koje je provelo prijavljeno tijelo.
5. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnih tijela država članica ili Agencije, ovisno o slučaju, dostavlja sve dodatne informacije koje se odnose na medicinski proizvod ili *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod i koje su relevantne za ocjenjivanje omjera koristi i rizika za lijek za isključivu primjenu s medicinskim proizvodom ili s *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom, uzimajući u obzir primjenu lijeka s medicinskim proizvodom ili *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom.
6. Ako djelovanje lijeka nije pomoćno u odnosu na djelovanje medicinskog proizvoda ili *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda, lijek mora biti sukladan zahtjevima iz ove Direktive i iz Uredbe (EU) 2026/...⁺, uzimajući u obzir njegovu primjenu s medicinskim proizvodom ili s *in vitro* dijagnostičkom medicinskim proizvodom i ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve iz Uredbe (EU) 2017/745 ili iz Uredbe (EU) 2017/746, ovisno o slučaju.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Za potrebe ovog stavka podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnih tijela država članica ili Agencije, ovisno o slučaju, dostavlja sve dodatne informacije koje se odnose na medicinski proizvod ili na *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod, uzimajući u obzir njegovu primjenu s lijekom, i koje su relevantne za praćenje primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja, ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve iz Uredbe (EU) 2026/...⁺.

Članak 21.

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 dokazuje sigurna i učinkovita primjena kombinacije lijeka i drugog proizvoda.

Nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, ocjenjuje omjer koristi i rizika kombinacije lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod uzimajući u obzir primjenu lijeka zajedno s tim drugim proizvodom.

2. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnog tijela države članice ili Agencije, ovisno o slučaju, dostavlja sve dodatne informacije koje se odnose na proizvod koji nije medicinski proizvod i koje su relevantne za ocjenjivanje omjera koristi i rizika kombinacije lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod, uzimajući u obzir prikladnost primjene lijeka zajedno s tim drugim proizvodom.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, može zatražiti mišljenje tijela odgovornog za nadzor proizvoda koji nije medicinski proizvod.

ODJELJAK 4.

POSEBNI ZAHTJEVI U POGLEDU DOKUMENTACIJE

Članak 22.

Plan upravljanja rizikom

1. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet iz članka 10. i 12. 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 za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
2. Plan upravljanja rizikom za lijekove iz članka 11. i 13. ograničen je na razlike između tih lijekova i referentnog lijeka 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 za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 23.

Procjena rizika za okoliš i druge informacije o okolišu

1. Pri pripremi procjene rizika za okoliš koja se mora dostaviti u skladu s člankom 7. stavkom 2. podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet uzima u obzir znanstvene smjernice o procjeni rizika za okoliš za lijekove za humanu primjenu iz stavka 5. ovog članka ili nadležnom tijelu države članice ili Agenciji, ovisno o slučaju, pravodobno dostavlja opravdane razloge za svako odstupanje od znanstvenih smjernica. Ako su dostupne, podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet uzima u obzir postojeće procjene rizika provedene u skladu s drugim pravnim aktima Unije.
2. U procjeni rizika za okoliš navodi se je li lijek ili bilo koji od njegovih sastojaka ili drugih sastavnih tvari endokrino aktivna tvar ili je raspoređen u jedan od sljedećih razreda opasnosti u skladu s kriterijima utvrđenima u Prilogu I. Uredbi (EZ) br. 1272/2008 Europskog parlamenta i Vijeća⁴⁹:
 - (a) postojana, bioakumulativna i toksična tvar (PBT);
 - (b) vrlo postojana i vrlo bioakumulativna tvar (vPvB);
 - (c) postojana, mobilna i toksična tvar (PMT);
 - (d) vrlo postojana i vrlo mobilna tvar (vPvM).

⁴⁹ Uredba (EZ) br. 1272/2008 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa, o izmjeni i stavljanju izvan snage Direktive 67/548/EEZ i Direktive 1999/45/EZ i o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1907/2006 (SL L 353, 31.12.2008., str. 1., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj>).

3. Podnositelj zahtjeva u procjenu rizika za okoliš uključuje mjere za ublažavanje rizika radi sprečavanja ili, ako to nije moguće, ograničavanja emisija u zrak, vodu i tlo sastojaka i sastavnih tvari lijekova koji su navedeni kao onečišćujuće tvari u direktivama 2000/60/EZ, 2006/118/EZ, 2008/105/EZ i 2010/75/EU. Podnositelj zahtjeva dostavlja detaljno objašnjenje o tome kako su predložene mjere ublažavanja rizika primjerene i dostatne za odgovaranje na utvrđene rizike za okoliš.
4. Procjena rizika za okoliš za antimikrobne lijekove uključuje ocjenu rizika od selekcije antimikrobne rezistencije u okolišu zbog cijelog proizvodnog lanca opskrbe unutar i izvan Unije, primjene i zbrinjavanja antimikrobnih lijekova, među ostalim od strane zdravstvenih djelatnika i pacijenata, uzimajući u obzir, kada je to relevantno, postojeće međunarodne standarde kojima su utvrđene predviđene koncentracije bez učinka (PNEC-ovi) specifične za antibiotike.
5. Agencija izrađuje znanstvene smjernice u skladu s člankom 144. stavkom 1. točkom (zm) Uredbe (EU) 2026/...⁺, kako bi utvrdila tehničke pojedinosti o zahtjevima u pogledu procjene rizika za okoliš za lijekove za humanu primjenu, među ostalim za antimikrobne lijekove koji nisu antibiotici. O izradi tih znanstvenih smjernica Agencija se prema potrebi savjetuje s Europskom agencijom za kemikalije (ECHA), Europskom agencijom za sigurnost hrane (EFSA), Europskom agencijom za okoliš (EEA) i Europskim centrom za sprečavanje i kontrolu bolesti (ECDC).

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. Ako postanu dostupne nove informacije povezane s kriterijima procjene primijenjenima u procjeni rizika za okoliš koje bi mogle dovesti do promjene zaključaka iz procjene rizika za okoliš, nositelj odobrenja za stavljanje u promet bez nepotrebne odgode nadležnom tijelu države članice ili Agenciji, ovisno o slučaju, dostavlja ažuriranu procjenu rizika za okoliš. Ažurirana procjena rizika za okoliš mora sadržavati sve relevantne informacije iz praćenja stanja okoliša, uključujući praćenje u skladu s Direktivom 2000/60/EZ, iz studija ekotoksičnosti, iz novih ili ažuriranih procjena rizika u skladu s drugim pravnim aktima Unije, kako je navedeno u stavku 1. ovog članka, i podatke o izloženosti okoliša.

Za procjenu rizika za okoliš provedenu prije ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive] nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zahtijeva da ažurira procjenu rizika ako utvrdi da nedostaju informacije o lijekovima koji su potencijalno štetni za okoliš.

7. Za lijekove iz članaka od 10. do 13. i članka 15. i lijekove kombinacije fiksni doza podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet može se pri pripremi procjene rizika za okoliš pozvati na studije za procjenu rizika za okoliš provedene za referentni lijek ili na studije za procjenu rizika za okoliš provedene za bilo koji drugi lijek koji sadržava iste djelatne tvari.

Članak 24.

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

1. Agencija do ... [30 mjeseci od datuma stupanja na snagu ove Direktive], nakon savjetovanja s nadležnim tijelima država članica, ECHA-om, EFSA-om, EEA-om i ECDC-om, uspostavlja program za one procjene rizika za okoliš koje se mora dostaviti u skladu s člankom 23. za lijekove odobrene prije 30. listopada 2005., za koje nije provedena procjena rizika za okoliš i koje je Agencija identificirala kao potencijalno štetne za okoliš u skladu sa stavkom 2. ovog članka.

Agencija taj program objavljuje.

2. Agencija utvrđuje znanstvene kriterije za identificiranje lijekova koji su potencijalno štetni za okoliš te za davanje prioriteta procjenama rizika za okoliš za takve lijekove, uz primjenu pristupa utemeljenog na procjeni rizika. U tu se svrhu Agencija savjetuje s relevantnim dionicima i može od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatražiti da dostave relevantne podatke ili informacije.
3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka identificiranog u programu iz stavka 1. Agenciji dostavlja procjenu rizika za okoliš za taj lijek. Agencija objavljuje rezultate ocjenjivanja procjene rizika za okoliš koje provodi nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, uključujući sažetak podataka iz procjene rizika za okoliš koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet.

4. Ako je u programu iz stavka 1. identificirano više lijekova koji sadržavaju istu djelatnu tvar i za koje se očekuje da predstavljaju isti rizik za okoliš, nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, potiče nositelje odobrenja za stavljanje u promet da za te lijekove provedu zajedničke studije za procjenu rizika za okoliš kako bi se nepotrebno udvostručivanje podataka i korištenje životinja sveli na najmanju moguću mjeru.
5. Ako za lijekove iz članaka od 10. do 13. i članka 15. te za lijekove kombinacije fiksni doza nije provedena zajednička studija za procjenu rizika za okoliš, kako je navedeno u stavku 4. ovog članka, a referentni lijek ili lijek koji sadržava istu djelatnu tvar uvršten je u program iz stavka 1. ovog članka, procjena rizika za okoliš podnosi se nakon što Agencija objavi rezultate ocjenjivanja procjene rizika za okoliš za taj referentni lijek koje je provelo nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju.

Članak 25.

Sustav monografija procjena 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, koji se sastoji od monografija za djelatne tvari („sustav monografija procjena rizika za okoliš”) i objavljuje relevantne informacije o tom sustavu. Svaka monografija procjene rizika za okoliš sadržava sveobuhvatan skup fizikalno-kemijskih podataka, podataka o sudbini u okolišu i podataka o učinku na okoliš koji se temelje na ocjeni djelatne tvari koju je provelo nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju.
2. Agencija odabire djelatne tvari za koje priprema monografije procjena rizika za okoliš i određuje njihovu prioritetnost. Taj odabir i određivanje prioritetnosti zasnivaju se na kriterijima utemeljenima na procjeni rizika.
3. Za potrebe monografije procjene rizika za okoliš 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 provjeru koncepta monografija procjena rizika za okoliš koji se mora dovršiti do ... [tri godine od datuma stupanja na snagu ove Direktive].

5. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 218. i na temelju rezultata pilot-projekta za provjeru koncepta iz stavka 4. ovog članka 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 utemeljenih na procjeni rizika za odabir i određivanje prioriteta djelatnih tvari u skladu sa stavkom 2.;
 - (e) uporabe monografija procjena rizika za okoliš u kontekstu novih zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova kao potpore procjeni rizika za okoliš za te lijekove.

Članak 26.

Glavni spis 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 glavni spis o djelatnoj tvari, potvrdu o glavnom spisu o djelatnoj tvari koju izdaje Agencija u skladu s ovim člankom („potvrda o glavnom spisu o djelatnoj tvari”) ili potvrdu o tome da je kvaliteta predmetne djelatne tvari odgovarajuće kontrolirana relevantnom monografijom Europske farmakopeje.

Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet oslanjaju se na glavni spis o djelatnoj tvari samo ako ne postoji potvrda o istom glavnom spisu o djelatnoj tvari.

2. Agencija je odgovorna za izdavanje potvrda o glavnom spisu o djelatnoj tvari.
3. Agencija može izdati potvrdu o glavnom spisu o djelatnoj tvari proizvođaču djelatne tvari ako relevantni podaci o predmetnoj djelatnoj tvari nisu već obuhvaćeni monografijom Europske farmakopeje ili potvrdom o glavnom spisu o djelatnoj tvari.

Da bi se dobila potvrda o glavnom spisu o djelatnoj tvari, Agenciji se podnosi zahtjev za izdavanje potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari. Podnositelj zahtjeva za izdavanje potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari mora dokazati da predmetna djelatna tvar nije već obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje ili potvrdom o glavnom spisu o djelatnoj tvari. Agencija razmatra zahtjev za izdavanje potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari i u slučaju pozitivnog ishoda izdaje potvrdu o glavnom spisu o djelatnoj tvari koja je valjana u cijeloj Uniji. Zahtjev za izdavanje potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari Agenciji se može podnijeti odvojeno od zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. U slučaju odobrenja za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku zahtjev za izdavanje potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari može se podnijeti kao dio zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podudarnog lijeka.

Agencija uspostavlja i održava registar glavnih spisa o djelatnim tvarima i pripadajućih izvješća o ocjeni i potvrda te osigurava zaštitu osobnih podataka i informacija poslovno povjerljive prirode. Agencija nadležnim tijelima država članica osigurava pristup registru.

4. Glavni spis o djelatnoj tvari i potvrda o glavnom spisu o djelatnoj tvari moraju obuhvatiti sve informacije o djelatnoj tvari koje se zahtijevaju u skladu s Prilogom II.
5. Nositelj potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari ažurira glavni spis o djelatnoj tvari s obzirom na znanstveni i tehnološki napredak te unosi izmjene potrebne kako bi se osiguralo da se djelatna tvar proizvodi i kontrolira u skladu s općeprihvaćenim znanstvenim metodama.
6. Ako Agencija to zatraži, proizvođač djelatne tvari za koju je podnesen zahtjev za izdavanje potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari ili nositelj potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari podvrgava se inspekciji kako bi se provjerile informacije sadržane u zahtjevu za izdavanje potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari ili u glavnom spisu o djelatnoj tvari ili njihova usklađenost s načelima dobre proizvođačke prakse za djelatne tvari iz članka 163.

Ako se proizvođač djelatne tvari odbije podvrgnuti takvoj inspekciji, Agencija može suspendirati ili obustaviti razmatranje zahtjeva za izdavanje potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari.

7. Ako nositelj potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari ne ispuni obveze utvrđene u stavcima 5. i 6., Agencija može suspendirati ili povući potvrdu, a nadležna tijela država članica ili Komisija, ovisno o slučaju, mogu suspendirati ili ukinuti odobrenje za stavljanje lijeka u promet koje se oslanja na tu potvrdu i poduzeti mjere za zabranu opskrbe tim lijekom.
8. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje je izdano na temelju potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari ostaje odgovoran za taj lijek.
9. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 218. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem sljedećeg:
 - (a) pravila kojima se uređuje sadržaj i format zahtjeva za potvrdu o glavnom spisu o djelatnoj tvari;
 - (b) pravila za podnošenje i razmatranje zahtjeva za izdavanje potvrde o glavnom spisu o djelatnoj tvari i pravila za izdavanje potvrde;
 - (c) pravila za objavu potvrda o glavnom spisu o djelatnoj tvari;
 - (d) pravila za unošenje izmjena u glavni spis o djelatnoj tvari i potvrdu o glavnom spisu o djelatnoj tvari;
 - (e) pravila o pristupu nadležnih tijela država članica glavnom spisu o djelatnoj tvari i pripadajućem izvješću o ocjeni;

- (f) pravila o pristupu podnositeljâ zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nositeljâ odobrenja za stavljanje u promet, koji se oslanjaju na potvrdu o glavnom spisu o djelatnoj tvari, glavnom spisu o djelatnoj tvari i pripadajućem izvješću o ocjeni.

Članak 27.

Dodatni glavni spisi o kakvoći

1. Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mogu se, umjesto dostavljanja relevantnih 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 dodatni glavni spis o kakvoći, potvrdu o dodatnom glavnom spisu o kakvoći koju izdaje Agencija u skladu s ovim člankom („potvrda o dodatnom glavnom spisu 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 oslanjaju se na potvrdu o dodatnom glavnom spisu o kakvoći samo ako ne postoji potvrda o istom dodatnom glavnom spisu o kakvoći.

2. Članak 26. stavci 1., 2., 4., 5., 7. i 8. primjenjuju se *mutatis mutandis* i na potvrđivanje dodatnog glavnog spisa o kakvoći.
3. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 218. radi dopune ove Direktive identificiranjem tvari na koje se primjenjuje ovaj članak, uzimajući u obzir znanstveni napredak. Tvar se identificira u skladu s ovim stavkom samo ako je uporaba dodatnog glavnog spisa o kakvoći znanstveno opravdana.

4. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 218. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem:
- (a) pravila kojima se uređuju sadržaj i format zahtjeva za izdavanje potvrde o dodatnom glavnom spisu o kakvoći;
 - (b) dodatnog glavnog spisa o kakvoći za koji 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 izdavanje potvrde o dodatnom glavnom spisu o kakvoći;
 - (d) pravila za objavljivanje potvrda o dodatnom glavnom spisu o kakvoći;
 - (e) pravila za unošenje izmjena u dodatni glavni spis o kakvoći i potvrdu o dodatnom glavnom spisu o kakvoći;
 - (f) pravila o pristupu nadležnih tijela država članica dodatnom glavnom spisu o kakvoći i pripadajućem izvješću o ocjeni;
 - (g) 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 dodatnom glavnom spisu o kakvoći, dodatnom glavnom spisu o kakvoći i pripadajućem izvješću o ocjeni.

5. Ako Agencija to zatraži, proizvođača tvari koja je prisutna ili se upotrebljava u proizvodnji lijeka za koji je podnesen zahtjev za izdavanje potvrde o dodatnom glavnom spisu o kakvoći ili nositelja potvrde o dodatnom glavnom spisu o kakvoći podvrgava se inspekciji kako bi se provjerile informacije sadržane u zahtjevu za izdavanje potvrde o dodatnom glavnom spisu o kakvoći ili u dodatnom glavnom spisu o kakvoći.

Ako se proizvođač te tvari odbije podvrgnuti takvoj inspekciji, Agencija može suspendirati ili obustaviti razmatranje zahtjeva za izdavanje potvrde o dodatnom glavnom spisu o kakvoći.

Članak 28.

Glavni spis o platformskoj tehnologiji

1. Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mogu se, umjesto dostavljanja relevantnih podataka u vezi s platformskom tehnologijom koji se zahtijevaju u skladu s Prilogom II., osloniti na glavni spis o platformskoj tehnologiji koji je certificiran u skladu sa stavkom 3. ovog članka. Glavni spis o platformskoj tehnologiji mora sadržavati informacije koje se zahtijevaju u skladu s Prilogom II. Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet uzimaju u obzir znanstvene smjernice koje je u tom pogledu objavila Agencija.

2. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet koji se oslanjaju na certificirani glavni spis o platformskoj tehnologiji ažuriraju glavni spis o platformskoj tehnologiji s obzirom na znanstveni i tehnološki napredak te uvode potrebne izmjene kako bi se osiguralo da je platformska tehnologija u skladu s općeprihvaćenim znanstvenim metodama i najsuvremenijim dostignućima. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji se oslanja na certificirani glavni spis o platformskoj tehnologiji ostaje odgovoran za taj lijek.
3. Kako bi se certificiralo glavni spis o platformskoj tehnologiji Agenciji se podnosi zahtjev za certificirani glavni spis o platformskoj tehnologiji. Agencija razmatra zahtjev i, u slučaju pozitivnog ishoda, certificira glavni spis o platformskoj tehnologiji.
4. Zahtjev za certificirani glavni spis o platformskoj tehnologiji može se podnijeti tek nakon što Agencija potvrdi dopuštenost zahtjeva za certificirani glavni spis o platformskoj tehnologiji. Nakon što se dopuštenost potvrdi, zahtjev za certificirani glavni spis o platformskoj tehnologiji podnosi se kao dio zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podudarnog lijeka ili nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet podudarnog lijeka.
5. Agencija uspostavlja i održava registar certificiranih glavnih spisa o platformskoj tehnologiji i odgovarajućih izvješća o ocjeni te osigurava zaštitu osobnih podataka i informacija poslovno povjerljive prirode. Agencija nadležnim tijelima država članica osigurava pristup registru.

6. Ako vlasnik certificiranog glavnog spisa o platformskoj tehnologiji ne ispuni obveze utvrđene u ovom članku, Agencija može suspendirati ili povući potvrdu, a nadležna tijela država članica ili Komisija, ovisno o slučaju, mogu suspendirati ili ukinuti odobrenje za stavljanje u promet lijekova koji se oslanjaju na certificirani glavni spis o platformskoj tehnologiji i poduzeti mjere za zabranu opskrbe lijekovima koji se oslanjaju na taj certificirani glavni spis o platformskoj tehnologiji. Vlasnik certificiranog glavnog spisa o platformskoj tehnologiji bez nepotrebne odgode obavješćuje dotične nositelje odobrenja za stavljanje u promet o svim informacijama koje su relevantne za ispunjavanje njihovih obveza u skladu sa stavkom 2.
7. Ako to zatraži Agencija ili, prema potrebi, nadležno tijelo države članice, platformsku tehnologiju podvrgava se inspekciji kako bi se provjerile informacije sadržane u glavnom spisu o platformskoj tehnologiji. Ako se podnositelj zahtjeva za certificirani glavni spis o platformskoj tehnologiji ili vlasnik certificiranog glavnog spisa o platformskoj tehnologiji odbije podvrgnuti takvoj inspekciji, Agencija može suspendirati ili obustaviti razmatranje zahtjeva za certificirani glavni spis o platformskoj tehnologiji ili suspendirati ili povući potvrdu.

Članak 29.

Decentralizirana proizvodnja

1. Ako je to opravdano zbog posebnih svojstava lijeka koji se proizvodi i aspekata koji se odnose na kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijeka, kao što je kratak rok trajanja, ili ako je blizina pacijentu kojeg se liječi ili prilagodba pojedinačnom pacijentu na dobrobit pacijenta, podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet može od nadležnog tijela države članice ili Agencije, ovisno o slučaju, zatražiti da odobri primjenu decentralizirane proizvodnje za predmetni lijek.
2. Zahtjev iz stavka 1. podnosi se kao dio zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s Prilogom II.
3. Nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, ocjenjuje zahtjev iz stavka 1. u okviru ocjenjivanja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
4. Nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, surađuje sa svim relevantnim regulatornim tijelima, uključujući nadležno tijelo države članice koje nadzire središnji pogon naveden u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
Proizvodna dozvola za središnji pogon izdana na temelju članka 146. izdaje se u okviru postupka izdavanja odobrenja za stavljanje u promet.
5. Odobrenje za primjenu decentralizirane proizvodnje uključuje se u uvjete odobrenja za stavljanje u promet.

6. Nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, može povući odobrenje za primjenu decentralizirane proizvodnje ako zaključi da obrazloženje iz stavka 1. više nije valjano ili da nisu ispunjeni uvjeti za decentraliziranu proizvodnju iz članaka od 146. do 152. i članaka od 155. do 157. Nadležno tijelo bez nepotrebne odgode obavješćuje nadležno tijelo države članice koje nadzire središnji pogon o takvim okolnostima.
7. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet koji primjenjuju decentraliziranu proizvodnju nadležnom tijelu države članice ili Agenciji, ovisno o slučaju, dostavljaju sve nove informacije koje bi mogle dovesti do izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet iz stavka 5. ovog članka, u skladu s člankom 92.
8. Komisija može donijeti provedbene akte kako bi utvrdila sadržaj i format zahtjeva za primjenu decentralizirane proizvodnje te pobliže odredila primjenu stavka 1. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 217. stavka 2.

Članak 30.

Pomoćne tvari

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

Nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, ocjenjuje pomoćne tvari kao dio lijeka.

2. Boje se u lijekovima smiju upotrebljavati samo ako su uvrštene na jedan od sljedećih popisa:
- (a) Unijin popis odobrenih prehrambenih aditiva iz tablice 1. dijela B Priloga II. Uredbi (EZ) br. 1333/2008 te ako su te boje u skladu s kriterijima čistoće i specifikacijama utvrđenima u Uredbi (EU) br. 231/2012;
 - (b) popis boja dopuštenih za uporabu u lijekovima koje nisu uvrštene na Unijin popis odobrenih prehrambenih aditiva koji je utvrdila Komisija na temelju stavka 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 treba li predmetnu boju dodati na popis boja iz prvog podstavka.

Boja se smije dodati na popis boja iz prvog podstavka samo ako je uklonjena s Unijina popisa odobrenih prehrambenih aditiva.

Prema potrebi, popis boja iz prvog podstavka uključuje kriterije čistoće, specifikacije ili ograničenja koji se primjenjuju na boje uvrštene na taj popis.

Popis boja iz prvog podstavka utvrđuje se provedbenim aktima. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 217. stavka 2.

4. Ako se boja koja se upotrebljava u lijeku ukloni s Unijina popisa odobrenih prehrambenih aditiva na temelju znanstvenog mišljenja EFSA-e, Agencija na zahtjev Komisije ili na vlastitu inicijativu bez nepotrebne odgode izdaje znanstveno mišljenje o uporabi predmetne boje u lijekovima, uzimajući u obzir mišljenje EFSA-e. Mišljenje Agencije donosi Odbor za lijekove za humanu primjenu iz članka 155. Uredbe (EU) 2026/...⁺ („Odbor za lijekove za humanu primjenu”).

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

Komisija na temelju mišljenja Agencije bez nepotrebne odgode odlučuje može li se predmetna boja upotrebljavati u lijekovima te je, ako je to primjenjivo, uvrštava na popis boja iz stavka 3. prvog podstavka.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. Ako je boja uklonjena s Unijina popisa odobrenih prehrambenih aditiva zbog razloga za koje nije potrebno mišljenje EFSA-e, Komisija odlučuje o uporabi predmetne boje u lijekovima te je, ako je to primjenjivo, uvrštava na popis boja iz stavka 3. prvog podstavka. Komisija u tim slučajevima može zatražiti mišljenje Agencije u pogledu uporabe boje u lijekovima.
6. Boja koja je uklonjena s Unijina popisa odobrenih prehrambenih aditiva može se nastaviti 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. ovog članka primjenjuju se i na boje koje se upotrebljavaju u veterinarskim lijekovima kako su definirani u članku 4. točki (1) Uredbe (EU) 2019/6.

ODJELJAK 5.

PRILAGOĐENI ZAHTJEVI U POGLEDU DOKUMENTACIJE

Članak 31.

*Prilagođeni okviri zbog karakteristika svojstvenih lijekova ili kategoriji lijekova
ili metoda povezanih s lijekom ili kategorijom lijekova*

1. Lijekovi ili kategorije lijekova navedeni u Prilogu VII. podliježu prilagođenim znanstvenim ili tehničkim zahtjevima u pogledu odobravanja, farmakovigilancije, kontrole i primjene tih lijekova ili tih kategorija lijekova („prilagođeni okvir”). Lijek ili kategorija lijekova uvrštavaju se na popis u Prilogu VII. ako:
 - (a) nije moguće na odgovarajući način ocijeniti ili pratiti kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijeka ili kategorije lijekova primjenom zahtjeva utvrđenih u ovoj Direktivi, u Uredbi (EZ) br. 1394/2007 ili u Uredbi (EU) 2026/...⁺ zbog znanstvenih ili tehničkih karakteristika svojstvenih lijekovima ili zbog metoda povezanih s lijekom ili kategorijom lijekova; i

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(b) karakteristike ili metode povezane s lijekom ili kategorijom lijekova doprinose kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijeka ili kategorije lijekova kako je predviđeno u ovoj Direktivi i u Uredbi (EU) 2026/...⁺ ili znatno doprinose pristupu pacijenata prevenciji, dijagnozi, liječenju ili skrbi o pacijentima.

2. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 218. nakon savjetovanja s Agencijom i nadležnim tijelima država članica radi izmjene popisa lijekova ili kategorija lijekova iz Priloga VII. kako bi se u obzir uzeo znanstveni i tehnički napredak.
3. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 218. nakon savjetovanja s Agencijom i nadležnim tijelima država članica radi dopune ove Direktive utvrđivanjem prilagođenog okvira za lijekove ili kategorije lijekova navedene u Prilogu VII., kao i tehničke dokumentacije koju moraju dostaviti podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka ili kategorije lijekova za koje je utvrđen prilagođeni okvir.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Prilagođeni okvir može obuhvaćati posebne zahtjeve i ciljane tehničke prilagodbe zahtjevima utvrđenima u ovoj Direktivi i u Uredbi (EU) 2026/...⁺ koji su potrebni kako bi se ocijenilo može li se odobrenje za stavljanje u promet iz članka 6. ove Direktive izdati za lijek ili kategoriju lijekova navedenih u Prilogu VII. i za upravljanje njihovim životnim ciklusom. Tehničke prilagodbe moraju biti razmjerne uključenom riziku i učinku i moraju se temeljiti na objektivnim i znanstvenim razmatranjima. Svakom tehničkom prilagodbom osobito se osigurava poštovanje načela kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti utvrđenih u ovoj Direktivi i u Uredbi (EU) 2026/...⁺. Prilagodbe su ograničene u mjeri u kojoj su takve prilagodbe nužne i propisno opravdane karakteristikama ili metodama povezanim s lijekom ili kategorijom lijekova. Komisija redovito preispituje i evaluira tehničke prilagodbe.

4. Odobrenje za stavljanje u promet lijeka koji podliježe prilagođenom okviru iz stavka 3. može se izdati pod uvjetom da je omjer koristi i rizika lijeka povoljan.
5. Do donošenja tehnički prilagodbi u skladu sa stavkom 3. ovog članka za lijek ili kategoriju lijekova navedenih u Prilogu VII. zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka može se podnijeti u skladu s člankom 7. stavkom 2.
6. Pri donošenju delegiranih akata iz ovog članka Komisija uzima u obzir sve dostupne informacije koje proizlaze iz regulatornog izoliranog okruženja uspostavljenog u skladu s člankom 116. Uredbe (EU) 2026/...⁺.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Poglavlje III.

Postupci za izdavanje nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

ODJELJAK 1.

OPĆE ODREDBE

Članak 32.

Razmatranje zahtjevâ za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet

1. U svrhu razmatranja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesenog u skladu s člankom 7. i člancima od 10. do 15. nadležno tijelo države članice:
 - (a) provjerava jesu li podaci i dokumenti dostavljeni kao potpora zahtjevu usklađeni s člankom 7. i člancima od 10. do 15. („potvrđivanje valjanosti zahtjeva”) i ispituje jesu li ispunjeni uvjeti za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet utvrđeni u člancima 46., 47. i 48.;
 - (b) može lijek, njegov polazni materijal i njegove sastojke te, prema potrebi, njegove međuproizvode ili druge sastavne tvari, dati na ispitivanje službenom laboratoriju za kontrolu lijekova ili laboratoriju koji je država članica odredila za tu svrhu kako bi se osiguralo da su metode kontrole koje proizvođač lijeka primjenjuje i koje su opisane u podacima priloženima zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s Prilogom I. zadovoljavajuće;

- (c) može, prema potrebi, zatražiti od podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet da dostavi dodatne informacije u vezi sa stavkama navedenima u članku 7. i člancima od 10. do 15.;
- (d) može razmotriti zahtjev i odlučiti o njemu na temelju dodatnih dokaza koji su dostupni nadležnom tijelu te države članice, neovisno o podacima koje je dostavio podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, obavijestiti podnositelja zahtjeva o svojoj odluci i obrazloženju te odluke te zatražiti od podnositelja zahtjeva da izmijeni sažetak opisa svojstava lijeka;
- (e) može, prema potrebi, zatražiti od podnositelja zahtjeva da dostavi neobrađene podatke o farmaceutskim i nekliničkim ispitivanjima i kliničkim studijama iz Priloga I.

2. Ako tijekom potvrđivanja valjanosti zahtjeva iz stavka 1. točke (a) nadležno tijelo države članice smatra da je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet nepotpun ili da sadržava nedostatke u tolikoj mjeri da bi to moglo spriječiti evaluaciju zahtjeva, o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva i utvrđuje rok za dostavu podataka i dokumenata koji nedostaju.

Ako podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u tom roku ne dostavi podatke i dokumente koji nedostaju, smatra se da je podnositelj zahtjeva povukao zahtjev.

3. Ako nadležno tijelo države članice iskoristi mogućnost iz stavka 1. točke (c), rokovi utvrđeni u članku 33. suspendiraju se do dostave zatraženih dopunskih informacija ili do isteka roka koji je podnositelju zahtjeva dodijeljen za davanje objašnjenja.

4. Ako tijekom razmatranja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo države članice smatra da kvaliteta ili zrelost dostavljenih podataka nije dovoljna kako bi ono moglo dovršiti razmatranje zahtjeva, razmatranje zahtjeva može se obustaviti u roku od 90 dana od datuma na koji je nadležno tijelo države članice provjerilo da su podaci i dokumenti dostavljeni kao potpora zahtjevu usklađeni s člankom 7. i člancima od 10. do 15. („datum potvrđivanja valjanosti zahtjeva”).

Prije nego što obustavi razmatranje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, nadležno tijelo države članice sastavlja pisani sažetak s opisom nedostataka. Na temelju toga nadležno tijelo države članice o tome obavještuje podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i određuje razuman rok za otklanjanje nedostataka. Razmatranje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet suspendira se sve dok podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne otkloni nedostatke. Ako podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne otkloni te nedostatke u roku koji je odredilo nadležno tijelo države članice, razmatranje se zaključuje i smatra se da je podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet povukao zahtjev.

5. Pri objavi informacija o procjeni rizika za okoliš i planu upravljanja uporabom antimikrobnih lijekova iz članka 18. nadležno tijelo države članice briše sve informacije poslovno povjerljive prirode.

6. Ako se mogući ozbiljni rizik za javno zdravlje povezan s referentnim lijekom razmatra u okviru posebnog postupka na temelju ove Direktive ili Uredbe (EU) 2026/...⁺, države članice do završetka postupka povezanog s referentnim lijekom suspendiraju razmatranje svih zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesenih na temelju članaka od 10. do 13. ove Direktive u kojima se upotrebljava isti referentni lijek.
7. Ako nadležna tijela država članica saznaju da nadležno tijelo druge države članice već razmatra zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet istog lijeka, ona odbijaju potvrditi valjanost zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i savjetuju podnositelju zahtjeva da primijeni postupak iz članka 37. ili članka 39.
8. Ako nadležna tijela država članica saznaju da je neka država članica već izdala odobrenje za stavljanje u promet istog lijeka, ona odbijaju potvrditi valjanost zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, osim ako je podnesen u skladu s postupkom uzajamnog priznavanja, kako je utvrđen u članku 39.

Članak 33.

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 dovrši u roku od 180 dana od datuma potvrđivanja valjanosti zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Članak 34.

Vrste postupaka izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet

Nacionalna odobrenja za stavljanje u promet mogu se izdati u skladu s isključivo nacionalnim postupkom, kako je utvrđen u članku 35., u skladu s decentraliziranim postupkom, kako je utvrđen u člancima 36. i 37., ili u skladu s postupkom uzajamnog priznavanja, kako je utvrđen u člancima 38. i 39.

ODJELJAK 2.

ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

KOJA SU VALJANA U JEDNOJ DRŽAVI ČLANICI

Članak 35.

Isključivo nacionalni postupak

1. Kako bi dobio odobrenje za stavljanje lijeka u promet u jednoj državi članici, odnosno odobrenje prema isključivo nacionalnom postupku, podnositelj zahtjeva za stavljanje u promet zahtjev podnosi nadležnom tijelu te države članice.
2. Nadležno tijelo države članice u kojoj se podnosi zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet razmatra zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člancima 32. i 33., sastavlja izvješće o ocjeni i donosi odluku o izdavanju ili odbijanju odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člancima 46., 47. i 48. ili člankom 50., ovisno o slučaju, i s primjenjivim nacionalnim odredbama.

3. Odobrenje za stavljanje u promet izdano prema isključivo nacionalnom postupku valjano je samo u državi članici nadležnog tijela koje ga je izdalo.

ODJELJAK 3.

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

Članak 36.

Područje primjene decentraliziranog postupka

1. Kako bi dobio nacionalno odobrenje za stavljanje lijeka u promet u više država članica za isti lijek, podnositelj zahtjeva za stavljanje u promet zahtjev podnosi nadležnim tijelima država članica u kojima podnositelj zahtjeva nastoji dobiti nacionalno odobrenje za stavljanje u promet.
2. Nadležna tijela država članica na koje se odnosi decentralizirani postupak razmatraju zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člancima 32., 33. i 37. i donose odluku o izdavanju ili odbijanju odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člancima 46., 47. i 48. ili člankom 50., ovisno o slučaju.
3. Odobrenja za stavljanje u promet izdana prema decentraliziranom postupku valjana su samo u onim državama članicama čija su nadležna tijela izdala odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 37.

Decentralizirani postupak

1. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema decentraliziranom postupku podnosi zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na temelju identične dokumentacije:
 - (a) nadležnom tijelu države članice koju je podnositelj zahtjeva odabrao kako bi sastavilo izvješće o ocjeni lijeka u skladu s člankom 46. stavkom 3. i postupilo u skladu s ovim odjeljkom („referentna država članica za decentralizirani postupak”); i
 - (b) nadležnim tijelima drugih država članica na koje se odnosi decentralizirani postupak.
2. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet sadržava:
 - (a) podatke i dokumente iz članka 7., članaka od 10. do 15. i članka 65.;
 - (b) popis država članica na koje se odnosi decentralizirani postupak.
3. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet obavješćuje sva nadležna tijela svih država članica prilikom podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja na temelju stavka 1.

Ako je to potrebno kako bi se zadovoljile potrebe pacijenata u pojedinoj državi članici, nadležno tijelo te države članice može zahtijevati da država članica tog nadležnog tijela postane država članica na koju se odnosi decentralizirani postupak te o tom zahtjevu obavješćuje podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak u roku od 30 dana od datuma podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet nadležnom tijelu te države članice bez nepotrebne odgode dostavlja zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, po čijem se primitku ta država članica smatra državom članicom na koju se odnosi decentralizirani postupak.

4. Ako tijekom potvrđivanja valjanosti zahtjeva nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak smatra da je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet nepotpun ili da sadržava nedostatke u tolikoj mjeri da bi to moglo spriječiti evaluaciju zahtjeva, o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i određuje razuman rok za dostavu podataka i dokumenata koji nedostaju.

Ako podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u tom roku ne dostavi podatke i dokumente koji nedostaju, smatra se da je podnositelj zahtjeva povukao zahtjev u referentnoj državi članici za decentralizirani postupak i u drugim državama članicama na koje se odnosi decentralizirani postupak.

5. Ako tijekom razmatranja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak smatra da kvaliteta ili zrelost dostavljenih podataka nije dovoljna kako bi ono moglo dovršiti razmatranje zahtjeva, razmatranje zahtjeva može se obustaviti u roku od 90 dana od datuma potvrđivanja valjanosti zahtjeva.

Prije nego što obustavi razmatranje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, 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 za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nadležna tijela država članica na koje se odnosi decentralizirani postupak i određuje rok za otklanjanje nedostataka. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet suspendira se sve dok podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne otkloni te nedostatke. Ako podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne otkloni te nedostatke u roku koje je odredilo nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak, razmatranje zahtjeva se zaključuje te se smatra da je podnositelj zahtjeva povukao zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u referentnoj državi članici za decentralizirani postupak i u drugim državama članicama na koje se odnosi decentralizirani postupak.

Nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak o tome obavješćuje nadležna tijela drugih država članica na koje se odnosi decentralizirani postupak i podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

6. U roku od 105 dana od datuma 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 drugim državama članicama na koje se odnosi decentralizirani postupak i podnositelju zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
7. U roku od 75 dana od primitka izvješća o ocjeni, sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja i upute o lijeku, te osim ako se primjenjuje članak 41., nadležna tijela država članica na koje se odnosi decentralizirani postupak 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 potvrđuje dogovor svih predmetnih država članica, zaključuje postupak i o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
8. U roku od sedam dana od primitka informacija iz stavka 7. podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dostavlja visokokvalitetne prijevode sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja i upute o lijeku nadležnom tijelu referentne države članice za decentralizirani postupak i svakom od nadležnih tijela drugih država članica na koje se odnosi decentralizirani postupak.

9. U roku od 30 dana od potvrđivanja dogovora iz stavka 7. ovog članka nadležna tijela referentne države članice za decentralizirani postupak i drugih država članica na koje se odnosi decentralizirani postupak donose odluku u skladu s člancima 46., 47. i 48. i u skladu s odobrenim izvješćem o ocjeni, sažetkom opisa svojstava lijeka, označivanjem i uputom o lijeku.

ODJELJAK 4.

UZAJAMNO PRIZNAVANJE NACIONALNIH ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Članak 38.

Područje primjene postupka uzajamnog priznavanja

1. Ako je u trenutku podnošenja zahtjeva u određenoj državi članici za izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet nacionalno odobrenje za stavljanje u promet već izdano za isti lijek u drugoj državi članici ili više njih u skladu s člancima 46., 47. i 48., nacionalno odobrenje za stavljanje u promet koje je već izdano priznaje se u skladu s člankom 39. u državi članici u kojoj je podnesen zahtjev za izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet.
2. Zahtjev za uzajamno priznavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet izdanog u jednoj državi članici u skladu s člancima 46., 47. i 48. podnosi se u skladu s člankom 39.

Članak 39.

Postupak uzajamnog priznavanja

1. Zahtjev za uzajamno priznavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet podnosi se:
 - (a) nadležnom tijelu jedne od država članica koja je izdala nacionalno odobrenje za stavljanje u promet („referentna država članica za decentralizirani postupak ”); i
 - (b) nadležnim tijelima država članica na koje se odnosi postupak uzajamnog priznavanja, odnosno onih u kojima podnositelj zahtjeva želi dobiti nacionalno odobrenje za stavljanje u promet prema postupku uzajamnog priznavanja.
2. Zahtjev uključuje popis država članica na koje se odnosi postupak uzajamnog priznavanja.
3. U razdoblju od godine dana od izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja odbija zahtjeve za uzajamno priznavanje tog nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet.

Međutim, ako nadležno tijelo druge države članice obavijesti nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja o tome da je ta država članica zainteresirana za taj lijek, prvi podstavak se ne primjenjuje.

4. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet pri podnošenju zahtjeva u skladu sa stavkom 1. obavješćuje sva nadležna tijela svih država članica.

Ako je to potrebno kako bi se zadovoljile potrebe pacijenata u pojedinoj državi članici, nadležno tijelo te države članice može zatražiti da država članica tog nadležnog tijela postane država članica na koju se odnosi postupak uzajamnog priznavanja i u roku od 30 dana od datuma podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet o tom zahtjevu obavješćuje podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja. Podnositelj zahtjeva nadležnom tijelu te države članice bez nepotrebne odgode dostavlja zahtjev za uzajamno priznavanje, po čijem se primitku ta država članica smatra državom članicom na koju se odnosi postupak uzajamnog priznavanja.

5. Nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja šalje izvješće o ocjeni zajedno s odobrenim sažetkom opisa svojstava lijeka, označivanjem i uputom o lijeku državama članicama na koje se odnosi postupak uzajamnog priznavanja i podnositelju zahtjeva u roku od 30 dana od datuma potvrđivanja valjanosti zahtjeva za uzajamno priznavanje. Ako država članica na koju se odnosi postupak uzajamnog priznavanja zatraži ažuriranje izvješća o ocjeni, postupak se može produljiti na 90 dana.

6. U roku od 60 dana od primitka izvješća o ocjeni, sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja i upute o lijeku, te osim ako se primjenjuje članak 41., nadležna tijela država članica na koje se odnosi postupak uzajamnog priznavanja odobravaju izvješće o ocjeni, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku te o tome obavješćuju nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja.
7. Nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja potvrđuje dogovor između referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja i država članica na koje se odnosi postupak uzajamnog priznavanja, zaključuje postupak i o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva.
8. U roku od sedam dana od primitka informacija iz stavka 7. podnositelj zahtjeva dostavlja visokokvalitetne prijevode sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja i upute o lijeku svakom od nadležnih tijela država članica na koje se odnosi postupak uzajamnog priznavanja.
9. U roku od 30 dana od potvrđivanja dogovora iz stavka 7. ovog članka nadležna tijela država članica na koje se odnosi postupak uzajamnog priznavanja donose odluku u skladu s člancima 46., 47. i 48. i u skladu s odobrenim izvješćem o ocjeni, sažetkom opisa svojstava lijeka, označivanjem te uputom o lijeku.

ODJELJAK 5.

KOORDINACIJA NACIONALNIH ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Članak 40.

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) razmatranje svih pitanja povezanih s nacionalnim odobrenjem za stavljanje lijeka u promet u dvije ili više država članica u skladu s postupcima utvrđenima u odjeljcima 3. i 4. i u ovom odjeljku ovog poglavlja te u članku 98.;
 - (b) razmatranje pitanja povezanih s farmakovigilancijom lijekova obuhvaćenih nacionalnim odobrenjima za stavljanje u promet u skladu s člancima 112., 114., 116., 120. i 125.;
 - (c) razmatranje pitanja povezanih s izmjenama nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 95. stavkom 1.;
 - (d) sastavljanje i objava popisa lijekova za koje se mora sastaviti usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka u skladu s člankom 43.;
 - (e) usklađivanje sažetka opisa svojstava lijeka u skladu s člankom 43.

Za potrebe obavljanja svojih farmakovigilancijskih zadaća iz prvog podstavka točke (b), kao što su odobravanje sustava za upravljanje rizikom i praćenje njihove djelotvornosti, koordinacijska skupina oslanja se na znanstvenu ocjenu i preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije iz članka 156. Uredbe (EU) 2026/...⁺ („Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije”).

2. Koordinacijska skupina sastavljena je od po jednog predstavnika svake države članice imenovanog na razdoblje od tri godine, koje se može produljiti. Države članice mogu imenovati zamjenika na razdoblje od tri godine, koje se može produljiti.

Članovi koordinacijske skupine mogu dogovoriti da ih prate stručnjaci.

Za potrebe obavljanja svojih zadaća članovi koordinacijske skupine i stručnjaci oslanjaju se na znanstvene i regulatorne resurse koji su na raspolaganju nadležnim tijelima država članica. Svako nadležno tijelo države članice prati razinu stručnosti provedenih evaluacija i olakšava obavljanje aktivnosti imenovanih članova koordinacijske skupine i stručnjaka.

Članak 154. Uredbe (EU) 2026/...⁺ primjenjuje se na koordinacijsku skupinu u pogledu transparentnosti i neovisnosti njezinih članova.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Agencija osigurava usluge tajništva za koordinacijsku skupinu. Koordinacijska skupina sastavlja svoj poslovnik, koji stupa na snagu nakon povoljnog mišljenja Komisije. Taj se poslovnik objavljuje.
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 nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet.
6. Osim ako je drukčije predviđeno u ovoj Direktivi, u okviru koordinacijske skupine svi predstavnici država članica poduzimaju sve da konsenzusom postignu stav o mjerama koje treba poduzeti. Ako se takav konsenzus ne može postići, prevladava stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini.
7. Od članova koordinacijske skupine zahtijeva se da, čak i nakon prestanka njihovih dužnosti, ne otkrivaju informacije obuhvaćene obvezom čuvanja poslovne tajne.

Članak 41.

Različita stajališta država članica u decentraliziranom postupku ili u postupku uzajamnog priznavanja

1. Ako na kraju razdoblja utvrđenog u članku 37. stavku 7. ili članku 39. 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, predmetna država članica detaljno objašnjava sporna pitanja i razloge svojeg stajališta referentnoj državi članici za decentralizirani postupak ili za postupak uzajamnog priznavanja („referentna država članica“), državama članicama na koje se odnosi decentralizirani postupak ili postupak uzajamnog priznavanja („predmetne države članice“) i podnositelju zahtjeva. Sporna pitanja upućuju se koordinacijskoj skupini bez nepotrebne odgode.
2. U smjernicama koje treba donijeti Komisija definira se mogući ozbiljan rizik za javno zdravlje.
3. U okviru koordinacijske skupine države članice poduzimaju sve kako bi postigle dogovor o mjerama koje treba poduzeti. Pružaju podnositelju zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mogućnost da svoje stajalište iznese pisanim ili usmenim putem. Ako u roku od 60 dana od datuma priopćavanja spornih pitanja države članice postignu dogovor konsenzusom, referentna država članica potvrđuje dogovor, zaključuje postupak i o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. Primjenjuje se postupak utvrđen u članku 37. stavku 9. ili članku 39. stavku 9.

4. Ako u roku od 60 dana utvrđenom u stavku 3. ovog članka nije moguće postići dogovor konsenzusom, Komisiji se proslijeđuje stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini, uz detaljan opis pitanja o kojima druge države članice nisu mogle postići dogovor i opis svih različitih stajališta koja su iznijele države članice. Koordinacijska skupina može preporučiti Komisiji da predmet uputi Odboru za lijekove za humanu primjenu. Komisija primjenjuje postupak utvrđen u članku 45. Ako Komisija, na vlastitu inicijativu ili na temelju preporuke koordinacijske skupine, smatra da predmet treba uputiti Odboru za lijekove za humanu primjenu, primjenjuje se i članak 44.
5. U okolnostima iz stavka 4. ovog članka države članice koje su odobrile izvješće o ocjeni, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku referentne države članice mogu, na zahtjev podnositelja zahtjeva, odobriti lijek bez čekanja na ishod postupka utvrđenog u članku 45. U tom se slučaju nacionalna odobrenja za stavljanje u promet izdaju ne dovodeći u pitanje ishod tog postupka.

Članak 42.

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 7. i člancima od 10. do 15., a države članice donijele su različite odluke o nacionalnom odobrenju za stavljanje u promet, njegovoj izmjeni, suspenziji ili ukidanju ili o sažetku opisa svojstava lijeka, nadležno tijelo države članice ili Komisija može predmet uputiti Odboru za lijekove za humanu primjenu radi primjene postupka utvrđenog u člancima 44. i 45.

Članak 43.

Usklađivanje sažetka opisa svojstava lijeka

1. Kako bi se potaknulo usklađivanje nacionalnih odobrenja za stavljanje lijekova u promet u cijeloj Uniji, nadležna tijela država članica mogu svake godine koordinacijskoj skupini predložiti popis lijekova za koje je potrebno sastaviti usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka.
2. Koordinacijska skupina može utvrditi popis lijekova za koje se mora sastaviti usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka, uzimajući u obzir prijedloge nadležnih tijela svih država članica, te odlučuje o usklađivanju sažetka opisa svojstava tih lijekova i o tome obavješćuje Komisiju.

3. Ako u okviru koordinacijske skupine zastupljene države članice konsenzusom postignu dogovor o mjerama koje je potrebno poduzeti, predsjednik potvrđuje dogovor i šalje ga nositelju odobrenja za stavljanje u promet i državama članicama. Države članice donose potrebne mjere za izmjenu predmetnih odobrenja za stavljanje u promet u skladu s vremenskim planom za provedbu utvrđenim u dogovoru. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi nadležnim tijelima država članica odgovarajući zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet, uključujući ažurirani sažetak opisa svojstava lijeka i ažuriranu uputu o lijeku unutar utvrđenog vremenskog plana za provedbu.
4. Ako u okviru koordinacijske skupine zastupljene države članice ne mogu postići dogovor konsenzusom, Komisiji se prosljeđuje stajalište većine zastupljenih država članica, zajedno s detaljnim opisom pitanja o kojima druge države članice nisu mogle postići dogovor i detaljnim opisom svih različitih stajališta koje su iznijele države članice. Komisija primjenjuje postupak utvrđen u članku 45. Ako Komisija, na vlastitu inicijativu ili na temelju preporuke koordinacijske skupine, smatra da predmet treba uputiti Odboru za lijekove za humanu primjenu, primjenjuje se i članak 44.

Članak 44.

Upućivanje Odboru za lijekove za humanu primjenu

1. Ako se predmet uputi Odboru za lijekove za humanu primjenu, Odbor za lijekove za humanu primjenu razmatra predmet i izdaje obrazloženo mišljenje u roku od 60 dana od datuma na kojim mu je predmet upućen.

Međutim, u pogledu predmeta upućenih Odboru za lijekove za humanu primjenu u skladu s člankom 42., člankom 43. stavkom 4. ili člankom 98. Odbor za lijekove za humanu primjenu može produljiti rok iz prvog podstavka ovog stavka za dodatno razdoblje od najviše 90 dana.

Na prijedlog svojeg predsjednika Odbor za lijekove za humanu primjenu može se dogovoriti o kraćem roku od onoga koji je predviđen u prvom podstavku ovog stavka.

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

Mišljenju Odbora za lijekove za humanu primjenu prilažu se sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku.

Ako je to potrebno, Odbor za lijekove za humanu primjenu može pozvati bilo koju drugu osobu da dostavi informacije o predmetu i može sazvati javno saslušanje u skladu s člankom 153. stavkom 1. Uredbe (EU) .../...⁺.

Agencija uz savjetovanje s dotičnim strankama sastavlja poslovnik o organizaciji i održavanju javnih saslušanja, u skladu s člankom 153. stavkom 1. Uredbe (EU) 2026/...⁺.

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

4. Agencija bez nepotrebne odgode obavješćuje podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet ako Odbor za lijekove za humanu primjenu zaključi da:
 - (a) zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne ispunjava kriterije za nacionalno odobrenje za stavljanje u promet;
 - (b) sažetak opisa svojstava lijeka koji je predložio podnositelj zahtjeva za izdavanja odobrenja za stavljanje u promet ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 65. treba izmijeniti;

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (c) nacionalno odobrenje za stavljanje u promet treba izdati podložno određenim uvjetima koji se smatraju bitnima za sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka, uključujući farmakovigilanciju;
- (d) nacionalno odobrenje za stavljanje u promet treba suspendirati, izmijeniti ili ukinuti;
- (e) lijek ispunjava uvjete utvrđene u članku 85. za lijekove kojima se odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu.

Ako podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava zatražiti preispitivanje mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu, podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet pisanim putem obavješćuje Agenciju o svojoj namjeri u roku od 12 dana od primitka mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu te Agenciji u roku od 60 dana od primitka mišljenja šalje detaljno obrazloženje tog zahtjeva.

U roku od 60 dana od primitka obrazloženja tog zahtjeva Odbor za lijekove za humanu primjenu preispituje svoje mišljenje u skladu s člankom 13. stavkom 2. trećim podstavkom Uredbe (EU) 2026/...⁺. Obrazloženje zaključka donesenog u svojem konačnom mišljenju nakon tog preispitivanja prilaže se izvješću o ocjeni iz članka 13. stavka 3. Uredbe (EU) 2026/...⁺.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. U roku od 12 dana nakon što Odbor za lijekove za humanu primjenu izda svoje konačno mišljenje, Agencija ga prosljeđuje nadležnim tijelima država članica, Komisiji i podnositelju zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet, zajedno s izvješćem u kojem se opisuje ocjena lijeka i navodi obrazloženje njegovih zaključaka.

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

- (a) sažetak opisa svojstava lijeka iz članka 65.;
- (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 primjene lijeka;
- (d) označivanje i uputa o lijeku.

Članak 45.
Odluka Komisije

1. U roku od 12 dana od primitka mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu ili stajališta većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini, kako je navedeno u članku 41. stavku 4., Komisija Stalnom odboru za lijekove za humanu primjenu iz članka 217. stavka 1. dostavlja nacrt odluke o predmetnom zahtjevu („nacrt odluke”) na temelju zahtjeva utvrđenih u ovoj Direktivi.

U opravdanim slučajevima Komisija može mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu ili stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini vratiti na daljnje razmatranje Agenciji ili koordinacijskoj skupini, ovisno o slučaju.

Ako se u nacrtu odluke predviđa izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, nacrt mora sadržavati dokumente iz članka 41. stavka 5. ili iz članka 44. stavka 5. drugog podstavka ili se u njemu mora upućivati na te dokumente.

Ako se nacrt odluke razlikuje od mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu ili od stajališta većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini, Komisija dostavlja detaljno objašnjenje razloga tih razlika.

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

2. Komisija provedbenim aktima 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 217. stavaka 2. i 3.

3. Ako pojedina država članica otvori važna nova pitanja znanstvene ili tehničke prirode koja nisu razmotrena u mišljenju koje je izdao Odbor za lijekove za humanu primjenu ili u stajalištu većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini, Komisija zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet može vratiti na daljnje razmatranje Agenciji ili koordinacijskoj skupini, ovisno o slučaju. U tom se slučaju nakon primitka odgovora Agencije ili koordinacijske skupine 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 za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet. Predmetne države članice i referentna država članica donose odluku o izdavanju, suspenziji, odbijanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet ili izmjeni uvjeta odobrenja za stavljanje u promet radi usklađivanja s odlukom iz stavka 2. u roku od 30 dana od obavijesti o odluci. U odluci o izdavanju, suspenziji, odbijanju, ukidanju ili izmjeni odobrenja za stavljanje u promet države članice upućuju na odluku donesenu na temelju stavka 2. O tome obavješćuju Agenciju ili koordinacijsku skupinu, ovisno o slučaju.

5. Ako se na temelju članka 98. pokrene postupak utvrđen u članku 44. i u ovom članku., a njegovo područje primjene uključuje lijekove obuhvaćene odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku na temelju članka 98. stavka 2. drugog podstavka, Komisija prema potrebi donosi odluke o izmjeni, suspenziji ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet ili o odbijanju obnove predmetnih odobrenja za stavljanje u promet u skladu s ovim člankom.

ODJELJAK 6.

REZULTATI RAZMATRANJA ZAHTJEVA ZA IZDAVANJE NACIONALNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Članak 46.

Izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet

1. Kada nadležno tijelo države članice izdaje nacionalno odobrenje za stavljanje u promet, obavještuje 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 47. i 48. te o svim rokovima za ispunjenje tih uvjeta.
2. Nadležna tijela država članica poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurala da su informacije u sažetku opisa svojstava lijeka usklađene s informacijama prihvaćenima prilikom izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet ili naknadno.

3. Nadležna tijela država članica sastavljaju izvješće o ocjeni i daju komentare na spis u pogledu rezultata farmaceutskih i nekliničkih ispitivanja, kliničkih studija, sustava upravljanja rizikom, procjene rizika za okoliš i farmakovigilancijskog sustava za predmetni lijek.
4. Nadležna tijela država članica bez nepotrebne odgode, nakon brisanja svih informacija poslovno povjerljive prirode, objavljuju izvješće o ocjeni, zajedno s obrazloženjem svojeg mišljenja. Obrazloženje se navodi zasebno za svaku terapijsku indikaciju za koju je podnesen zahtjev.
5. Javno izvješće o ocjeni iz stavaka 3. i 4. uključuje sažetak napisan tako da je razumljiv javnosti. Sažetak osobito sadržava dio koji se odnosi na uvjete primjene lijeka.
6. Nadležna tijela država članica bez nepotrebne odgode objavljuju nacionalno odobrenje za stavljanje u promet, zajedno sa sažetkom opisa svojstava proizvoda, uputom o lijeku, planom upravljanja uporabom antimikrobnih lijekova i posebnim zahtjevima u pogledu informacija iz članka 18. stavka 1. točaka (a) i (b), kao i svim uvjetima utvrđenima u skladu s člancima 47. i 48. te svim obvezama koje su naknadno određene u skladu s člankom 89., zajedno sa svim rokovima za ispunjenje tih uvjeta i obveza za svaki lijek koji su odobrila.

Članak 47.

Nacionalno odobrenje za stavljanje u promet podložno uvjetima

1. Nacionalno 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 primjena lijeka koje se mora uključiti u sustav upravljanja rizikom;
 - (b) provođenje studija sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja;
 - (c) ispunjavanje obveza u pogledu evidentiranja ili prijavljivanja sumnji na nuspojave koje su strože od onih iz poglavlja IX.;
 - (d) poštovanje svih ostalih uvjeta ili ograničenja u pogledu sigurne i učinkovite primjene lijeka;
 - (e) uspostavljanje prikladnog farmakovigilancijskog sustava;
 - (f) provođenje studije djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja ako postoji zabrinutost u vezi s pojedinim aspektima djelotvornosti lijeka i ta se zabrinutost može otkloniti 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 uvođenje, prema potrebi i ako je relevantno za omjer koristi i rizika, obveze 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 ili provođenje odgovarajućih mjera za ublažavanje rizika ako je nakon stavljanja lijeka u promet potrebno dodatno istražiti ili ublažiti utvrđene ili moguće bojazni u pogledu rizika za okoliš ili javno zdravlje, uključujući antimikrobnu rezistenciju;
- (i) provođenje studija nakon izdavanja odobrenja radi poboljšanja sigurne i učinkovite primjene lijeka;
- (j) prema potrebi, provođenje validacijskih studija za određeni lijek kako bi se kontrolne metode na životinjama zamijenile metodama koje ne uključuju korištenje životinja.

Obveza provođenja studija djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja iz prvog podstavka točke (f) temelji se na delegiranim aktima donesenima na temelju članka 90.

2. U nacionalnom odobrenju za stavljanje u promet prema potrebi se utvrđuju rokovi za ispunjenje uvjeta iz stavka 1. prvog podstavka.

Članak 48.

Nacionalno odobrenje za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima

1. U iznimnim okolnostima u kojima podnositelj zahtjeva u pogledu zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet na temelju članka 7. ili zahtjeva za izmjenu postojećeg odobrenja za stavljanje u promet na temelju članka 94. za novu terapijsku indikaciju ne može dostaviti sveobuhvatne podatke o djelotvornosti i sigurnosti lijeka u uobičajenim uvjetima primjene, nadležno tijelo države članice, odstupajući od članka 7., može izdati nacionalno odobrenje za stavljanje u promet na temelju članka 46., podložno posebnim uvjetima, ako su ispunjeni sljedeći zahtjevi:
 - (a) podnositelj zahtjeva je u skladu s Prilogom II. dokazao da postoje objektivni i provjerljivi razlozi zbog kojih ne može dostaviti sveobuhvatne podatke o djelotvornosti i sigurnosti lijeka u uobičajenim uvjetima primjene;
 - (b) osim podataka iz točke (a), zahtjev je potpun i ispunjava sve zahtjeve iz ove Direktive;
 - (c) u odluci nadležnih tijela država članica navedeni su posebni uvjeti, osobito kako bi se osigurala sigurnost lijeka i kako bi se osiguralo da nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavijesti nadležna tijela država članica o svim incidentima povezanim s njegovom primjenom te prema potrebi poduzme odgovarajuće mjere.

2. Zadržavanje odobrene nove terapijske indikacije i valjanosti nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima podliježu ponovnoj ocjeni uvjeta utvrđenih u stavku 1. koja se provodi u skladu sa stavkom 3.
3. Nadležna tijela država članica ponovno ocjenjuju uvjete utvrđene u stavku 1. dvije godine nakon datuma na koji je odobrena nova terapijska indikacija ili na koji je izdano nacionalno odobrenje za stavljanje u promet, ili u kraćem roku koji odrede nadležna tijela država članica, a nakon toga uz učestalost na temelju procjene rizika koju utvrđuju nadležna tijela država članica i koja se navodi u nacionalnom odobrenju za stavljanje u promet.

Ponovna ocjena uvjeta provodi se na temelju zahtjeva nositelja odobrenja za stavljanje u promet za zadržavanje odobrene nove terapijske indikacije ili za zadržavanje valjanosti nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima.

Članak 49.

Valjanost i obnova nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

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

Odstupajući od prvog podstavka, nacionalno odobrenje za stavljanje u promet izdano u skladu s člankom 48. stavkom 1. ostaje valjano pet godina.

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 valjanosti nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet na pet godina.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet može podnijeti zahtjev za obnovu nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet iz stavka 1. drugog podstavka ili trećeg podstavka. Takav zahtjev podnosi se najmanje devet mjeseci prije isteka valjanosti nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet.
3. Nakon što se podnese zahtjev za obnovu u roku predviđenom u stavku 2., nacionalno odobrenje za stavljanje u promet ostaje valjano dok nadležno tijelo države članice ne donese odluku o obnovi.
4. Nadležno tijelo države članice može obnoviti nacionalno odobrenje za stavljanje u promet na temelju ponovne ocjene omjera koristi i rizika. Nakon što se obnovi, nacionalno odobrenje za stavljanje u promet ima neograničen rok valjanosti.

Članak 50.

Odbijanje izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet

1. Nadležno tijelo države članice odbija izdati nacionalno odobrenje za stavljanje u promet ako nakon provjere podataka i dokumenata iz članka 7. i podložno posebnim zahtjevima utvrđenima u člancima od 10. do 15. smatra da:
 - (a) podaci ili dokumenti dostavljeni kao potpora zahtjevu nisu usklađeni s člankom 7. stavcima od 1. do 6. ili s člancima od 10. do 15.;
 - (b) omjer koristi i rizika nije povoljan;
 - (c) podnositelj zahtjeva nije valjano ili dostatno dokazao kakvoću, sigurnost ili djelotvornost lijeka;
 - (d) kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklariranom sastavu;
 - (e) procjena rizika za okoliš nije potpuna ili nije dovoljno potkrijepljena ili podnositelj zahtjeva nije u dostatnoj mjeri uzeo u obzir rizike utvrđene u procjeni rizika za okoliš, među ostalim putem mjera za ublažavanje rizika, osim ako je podnositelj zahtjeva propisno obrazložio i potkrijepio razloge za nepotpunu ili nedovoljno potkrijepljenu procjenu rizika za okoliš, a nadležno tijelo države članice smatra da se odobrenje za stavljanje u promet može izdati podložno uvjetu da se provedu studije o procjeni rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja ili da se provedu mjere za ublažavanje rizika, kako je navedeno u članku 47. stavku 1. točki (h) ;

- (f) označivanje i uputa o lijeku koje je predložio podnositelj zahtjeva nisu u skladu s poglavljem VI. ili nisu u skladu s podacima navedenima u sažetku opisa svojstava lijeka.
2. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je za točnost dostavljenih podataka i dokumenata.

ODJELJAK 7.

POSEBNI ZAHTJEVI U POGLEDU LIJEKOVA ZA PEDIJATRIJSKU PRIMJENU

Članak 51.

Sukladnost s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja

1. Nadležno tijelo države članice u kojoj je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet podnesen u skladu s ovim poglavljem ili poglavljem VIII. provjerava ispunjava li on zahtjeve utvrđene u članku 7. stavku 5.
2. Ako se zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet podnosi u skladu s postupkom utvrđenim u odjeljku 3. ili 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 može, u sljedećim slučajevima, zatražiti da dostavi mišljenje o tome jesu li studije koje je proveo podnositelj zahtjeva u skladu s planom pedijatrijskog istraživanja prihvaćenim u skladu s člankom 79. Uredbe (EU) 2026/...⁺:
 - (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, a preslika tog mišljenja prilaže se zahtjevu.
5. Države članice uzimaju u obzir svako mišljenje dostavljeno 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 u članku 88.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Članak 52.

Podaci koji proizlaze iz plana pedijatrijskog istraživanja

1. Ako se izdaje odobrenje za stavljanje u promet ili za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet u skladu s ovim poglavljem ili poglavljem VIII.:
 - (a) rezultati svih studija provedenih u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja iz članka 7. stavka 5. točke (a) uključuju se u sažetak opisa svojstava lijeka i, prema potrebi, u uputu o lijeku za predmetni lijek; ili
 - (b) sva izuzeća iz članka 7. stavka 5. točke (b) evidentiraju se u sažetku opisa svojstava lijeka i, prema potrebi, u uputi o lijeku za predmetni lijek.
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 odobrenje za stavljanje u promet uključuje izjavu u kojoj se navodi da je zahtjev u skladu s prihvaćenim i završenim planom pedijatrijskog istraživanja.

Nadležno tijelo države članice objavljuje zaključke ocjene o usklađenosti s prihvaćenim i završenim planom pedijatrijskog istraživanja.

3. Zahtjev za nove terapijske indikacije, uključujući pedijatrijske indikacije, nove farmaceutske oblike, nove jačine i nove putove primjene lijekova odobrenih u skladu s ovim poglavljem ili poglavljem VIII. koji su zaštićeni svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju Uredbe (EZ) br. 469/2009 ili patentom koji omogućuje izdavanje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti, može se uputiti Odboru za lijekove za humanu primjenu u skladu s postupkom utvrđenim u člancima 44. i 45.
4. Postupak iz stavka 3. ograničen je na ocjenu određenog odjeljka sažetka opisa svojstava lijeka koji treba izmijeniti.

Poglavlje IV.

Način izdavanja

Članak 53.

Način izdavanja lijekova

1. Pri izdavanju odobrenja za stavljanje u promet nadležna tijela, primjenjujući kriterije utvrđene u članku 54., utvrđuju sljedeći način izdavanja lijeka:
 - (a) lijek koji se izdaje na liječnički recept; ili
 - (b) lijek koji se izdaje bez liječničkog recepta.

2. Nadležna tijela država članica mogu propisati potkategorije lijekova koje podliježu sljedećim načinima 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 koji se izdaju na ograničeni liječnički recept, a namijenjeni su za primjenu u određenim specijaliziranim područjima.

Članak 54.

Lijekovi koji se izdaju na liječnički recept

1. Lijek se izdaje na liječnički recept na temelju članka 53. stavka 1. točke (a):
- (a) ako je vjerojatno da će predstavljati opasnost, bilo izravno ili neizravno, čak i pri pravilnoj primjeni, ako se koristi bez nadzora liječnika;
 - (b) ako se često i u velikim razmjerima koristi nepravilno te je vjerojatno da će zbog toga 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 antimikrobni lijek; ili
- (f) ako sadržava djelatnu tvar koja je postojana, bioakumulativna i toksična; vrlo postojana i vrlo bioakumulativna; postojana, mobilna i toksična; ili vrlo postojana i vrlo mobilna, i za koju je potreban liječnički recept kao mjera za svođenje rizika s obzirom na okoliš na najmanju moguću mjeru, osim ako druge okolnosti uporabe nalažu drugačije.

2. Države članice mogu odrediti jedan ili više sljedećih uvjeta za propisivanje lijekova iz stavka 1. točke (e) ili za propisivanje lijekova koji sadržavaju djelatne tvari iz stavka 1. točke (f):

- (a) ograničavanje propisanih količina na količinu potrebnu za predmetno liječenje ili predmetnu terapiju;
- (b) ograničavanje valjanosti liječničkog recepta; ili
- (c) određivanje uporabe posebnog liječničkog recepta ili ograničenog liječničkog recepta za određene antimikrobne lijekove.

3. Ako država članica propiše potkategoriju lijekova koji se izdaju na poseban liječnički recept, uzima u obzir sljedeće čimbenike:

- (a) sadržava li lijek, u količini koja nije izuzeta, tvar koja je klasificirana kao narkotik ili psihotropna tvar u smislu međunarodnih konvencija;

- (b) vjerojatnost da će lijek, ako se nepravilno upotrebljava, predstavljati znatan rizik zlouporabe lijekova, uzrokovati ovisnost ili se neovlašteno rabiti u nedozvoljene svrhe; ili
 - (c) sadržava li lijek tvar za koju se zbog njezine novine ili svojstava može, kao mjera opreza, smatrati da pripada skupini navedenoj u točki (b).
4. Ako država članica propiše potkategoriju lijekova koji se izdaju na ograničeni liječnički recept, uzima u obzir sljedeće čimbenike:
- (a) lijek se zbog svojih farmaceutskih obilježja ili svoje novine ili u interesu javnog zdravlja ograničava na liječenja koja se mogu provoditi samo u bolnicama;
 - (b) lijek se primjenjuje u liječenju oboljenja koja se mogu dijagnosticirati samo u bolnicama ili ustanovama s odgovarajućom dijagnostičkom opremom, neovisno o mjestu na kojem lijek se primjenjuje ili mjestu na kojem se odvija praćenje;
 - (c) lijek je namijenjen izvanbolničkim pacijentima, ali bi njegova primjena mogla prouzročiti vrlo ozbiljne nuspojave zbog čega su za njega potrebni liječnički recept koji je izradio liječnik specijalist te poseban nadzor tijekom liječenja.

5. Nadležno tijelo države članice može odustati od primjene stavaka 1., 3. i 4., uzimajući u obzir:
- (a) najveću dopuštenu pojedinačnu dozu, najveću dnevnu dozu, jačinu, farmaceutski oblik, određene vrste pakiranja; ili
 - (b) osim za lijekove iz stavka 1. točke (e), druge okolnosti primjene koje je utvrdilo.
6. Nadležno tijelo države članice može odustati od primjene stavaka 1., 3. i 4. za lijekove iz stavka 1. točke (e) za topikalnu primjenu.
7. Čak i ako država članica ne propiše potkategorije lijekova, nadležno tijelo te države članice pri utvrđivanju toga nalazi li se određeni lijek u kategoriji lijekova koji se izdaju na liječnički recept ipak mora uzeti u obzir kriterije utvrđene u stavcima 3. i 4. ovog članka.

Članak 55.

Lijekovi koji se izdaju bez liječničkog recepta

Lijek se izdaje bez liječničkog recepta ako lijek ne ispunjava kriterije iz članka 54. stavaka 1., 3. i 4. ili ako se primjenjuje članak 54. stavak 5. ili 6.

Članak 56.

Promjena načina izdavanja

Po saznanju novih činjenica na koje im je skrenuta pozornost nadležna tijela ispituju, a prema potrebi i mijenjaju način izdavanja lijeka primjenjujući kriterije navedene u članku 54.

U slučaju moguće, očekivane ili stvarne nestašice lijeka koja ugrožava potrebe pacijenata ili javno zdravlje, nadležna tijela država članica mogu privremeno promijeniti način izdavanja lijeka tako da promijene način izdavanja lijeka iz „izdaje se bez liječničkog recepta” u „izdaje se na liječnički recept” odnosno iz „izdaje se na liječnički recept” u „izdaje se na ograničeni liječnički recept”. Promjena se povlači čim prestane nestašica ili rizik od nestašice.

Članak 57.

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 države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, tijekom razdoblja od godine dana od odobravanja prve promjene ne poziva na rezultate tih ispitivanja ili studija pri razmatranju zahtjeva za promjenu načina izdavanja iste tvari koji podnese drugi podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili drugi nositelj odobrenja za stavljanje u promet.

Poglavlje V.

Obveze i odgovornost nositelja odobrenja za stavljanje u promet

Članak 58.

Opće obveze

1. Ako je izdano odobrenje za stavljanje u promet, nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je za stavljanje u promet lijeka obuhvaćenog odobrenjem za stavljanje u promet. Imenovanje predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje u promet ne oslobađa nositelja odobrenja za stavljanje u promet njegove pravne odgovornosti.
2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji je stavljen u promet u pojedinoj državi članici obavješćuje nadležno tijelo te države članice o datumu stavljanja u promet u toj državi članici, uzimajući u obzir različite odobrene vrste i veličine pakiranja.
3. Ako se odobrenje za stavljanje u promet povuče, sve relevantne odredbe ove Direktive i Uredbe (EU) 2026/...⁺ nastavljaju se tijekom odgovarajućeg razdoblja primjenjivati na lijek koji je na temelju tog odobrenja za stavljanje u promet stavljen u promet prije datuma povlačenja. To razdoblje odobrava nadležno tijelo prije povlačenja odobrenja za stavljanje u promet.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji je stavljen u promet u pojedinoj državi članici u okviru svoje odgovornosti osigurava prikladnu i kontinuiranu opskrbu tim lijekom veleprodajnih subjekata, ljekarni ili drugih osoba koje su ovlaštene za izdavanje lijekova tako da se zadovolje potrebe pacijenata u toj državi članici.

Aranžmani za provedbu prvog podstavka moraju biti opravdani razlozima zaštite zdravlja ljudi i moraju biti razmjerni svrsi te zaštite u skladu s UFEU-om, posebno u pogledu slobodnog kretanja robe i tržišnog natjecanja.

5. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u svim fazama proizvodnje i distribucije osigurava i provjerava da su polazni materijali, sastojci lijekova i sami lijekovi usklađeni sa zahtjevima ove Direktive i, ako je relevantno, Uredbe (EU) 2026/...⁺ i drugog prava Unije.
6. Kad je riječ o integralnim kombinacijama 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 Uredbe (EU) 2026/...⁺.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

7. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora imati poslovni nastan u Uniji.
8. Ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet smatra ili ima razloga vjerovati da lijek koji je stavio u promet nije u skladu s odobrenjem za stavljanje u promet ili s ovom Direktivom ili s Uredbom (EU) 2026/...⁺, on odmah:
 - (a) poduzima korektivne mjere potrebne kako bi se lijek, prema potrebi, uskladio, povukao s tržišta ili opozvao; i
 - (b) o tome obavješćuje nadležna tijela država članica ili Agenciju, ovisno o slučaju, i dotične distributere.
9. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet nadležnim tijelima država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju, na zahtjev dostavlja dovoljnu količinu besplatnih uzoraka kako bi se omogućilo obavljanje kontrole lijekova koje je stavio u promet.
10. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet nadležnom tijelu državne članice ili Agencije, ovisno o slučaju, na zahtjev dostavlja sve podatke o opsegu prodaje lijeka i sve podatke kojima raspolaže o broju izdanih liječničkih recepata za lijek.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Članak 59.

Posebni zahtjevi za stavljanje lijeka u promet u državi članici i opskrbu lijekom u državi članici

1. Kako bi se olakšao pristup lijeku koji je obuhvaćen valjanim odobrenjem za stavljanje u promet na državnom području države članice i koji podliježe regulatornoj zaštiti na temelju članka 83. ili, ako je primjenjivo, isključivom pravu stavljanja u promet u skladu s člankom 73. Uredbe (EU) 2026/...⁺, država članica može zahtijevati od nositelja odobrenja za stavljanje u promet da stavi lijek u promet u toj državi članici i da ga isporuči tako da se zadovolje potrebe pacijenata u predmetnoj državi članici kako ih je odredila ta država članica.
2. Za potrebe stavka 1. država članica može zahtijevati od nositelja odobrenja za stavljanje u promet da poduzme jednu ili više sljedećih radnji:
 - (a) podnese valjani zahtjev za određivanje cijena i naknadu troškova, u skladu s nacionalnim pravom;
 - (b) ispuni posebne zahtjeve za nositelje odobrenja za stavljanje u promet u postupcima javne nabave, u skladu s nacionalnim pravom i pravom Unije;
 - (c) utvrdi plan uvođenja u skladu sa stavkom 3.

Praktični aranžmani za provedbu zahtjeva iz ovog stavka moraju biti razmjerni cilju koji se želi postići i moraju biti u skladu s pravom Unije.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Za potrebe stavka 2. točke (c) plan uvođenja uključuje informacije o opskrbi lijekom od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet tijekom određenog razdoblja u predmetnoj državi članici. Plan uvođenja izrađuje nositelj odobrenja za stavljanje u promet, a odobrava ga predmetna država članica. Država članica može, ako je to opravdano, zatražiti od nositelja odobrenja za stavljanje u promet da ažurira plan uvođenja.
4. O zahtjevima na temelju stavka 1., zajedno s praktičnim aranžmanima iz stavka 2., obavješćuje se nositelja odobrenja za stavljanje u promet u roku od godine dana od izdavanja odobrenja za stavljanje predmetnog lijeka u promet. Obavijest iz ovog stavka sadržava izričito upućivanje na ovaj članak.

Za potrebe provedbe ovog članka država članica i nositelj odobrenja za stavljanje u promet surađuju u dobroj vjeri i poduzimaju sve što je u njihovoj moći kako bi osigurali, u okviru svojih odgovornosti, dostupnost predmetnog lijeka i opskrbu njime.

5. Ako u roku od tri godine od datuma na koji je država članica podnijela svoj zahtjev na temelju stavka 2. ovog članka nositelj odobrenja za stavljanje u promet u okviru svojih odgovornosti nije stavio lijek u promet i nije ga kontinuirano isporučivao u tom razdoblju kako bi se zadovoljile potrebe pacijenata u državi članici koja je podnijela zahtjev, regulatorna tržišna zaštita za taj lijek predviđena u članku 83. stavku 2. ove Direktive i, ako je primjenjivo, produljenje isključivog prava stavljanja u promet predviđenog u članku 74. stavku 1. Uredbe (EU) 2026/...⁺ ne primjenjuju se unutar te države članice. U takvim se slučajevima primjenjuje članak 169. stavak 5. ove Direktive.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. Država članica bez nepotrebne odgode objavljuje informacije iz stavka 5. Za lijekove odobrene u skladu s Uredbom (EU) 2026/...⁺ država članica također obavještuje Agenciju.
7. Odstupajući od članka 83. stavka 1., nadležna tijela država članica ili Agencija mogu potvrditi valjanost zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i ocijeniti taj zahtjev šest godina nakon početka razdoblja regulatorne zaštite podataka za referentni lijek ako je lijek generički lijek ili bioslični lijek i ako je država članica objavila informacije o tom referentnom lijeku u skladu sa stavkom 6.

Odobrenja za stavljanje u promet čija je valjanost potvrđena i koja su ocijenjena u skladu s prvim podstavkom ne izdaju se prije isteka razdoblja regulatorne zaštite podataka.

8. Ovaj članak ne utječe na primjenu nacionalnog zakonodavstva ili postupovnih pravila, među ostalim u pogledu određivanja cijena i naknade troškova, javne nabave ili bilo kojih drugih postupaka, čiji su ciljevi stavljanje predmetnog lijeka u promet i opskrba predmetnim lijekom na državnom području država članica u bilo kojem trenutku nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet.

Ovaj članak ne utječe ni na pravo nositelja odobrenja za stavljanje u promet da stave predmetni lijek u promet i isporučuju ga u državi članici u skladu s relevantnim postupcima prema nacionalnom pravu, bez obzira na to je li ta država članica podnijela zahtjev u skladu sa stavkom 1.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

9. Predstavници država članica mogu zatražiti od Komisije da raspravi o pitanjima povezanim s praktičnom primjenom ovog članka u Odboru osnovanom Odlukom Vijeća 75/320/EEZ⁵⁰ („Odbor za farmaceutiku”). Komisija može prema potrebi pozvati tijela odgovorna za procjene zdravstvenih tehnologija iz Uredbe (EU) 2021/2282 Europskog parlamenta i Vijeća⁵¹ ili nacionalna tijela odgovorna za određivanje cijena i naknadu troškova da sudjeluju u raspravama Odbora za farmaceutiku.

Odbor za farmaceutiku može razmijeniti mišljenja o nacionalnim mjerama predviđenima u slučaju neispunjavanja obveza iz ovog članka.

10. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet ispunjavaju obveze utvrđene u ovom članku, osim u iznimnim i nepredvidivim okolnostima, poput onih povezanih s poremećajima u opskrbi, ili u propisno opravdanim okolnostima koje su u potpunosti izvan kontrole nositelja odobrenja za stavljanje u promet, a čije se posljedice nisu mogle izbjeći čak i da su poduzete sve najbolje i razumne mjere. U tim slučajevima nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja objašnjenje slučaja i okolnosti te obrazlaže razloge za neispunjavanje tih obveza.

⁵⁰ Odluka Vijeća 75/320/EEZ od 20. svibnja 1975. o osnivanju Odbora za farmaceutiku (SL L 147, 9.6.1975., str. 23., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dec/1975/320/oj>).

⁵¹ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj>).

Članak 60.

Odgovornost izvješćivanja o javnoj financijskoj potpori

1. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet javno objavljuju informacije o svakoj izravnoj financijskoj potpori primljenoj od bilo kojeg javnog tijela, javno financiranog tijela, filantropske organizacije ili neprofitne organizacije ili fonda u vezi s bilo kojom aktivnošću istraživanja i razvoja lijeka obuhvaćenog nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet ili odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku, neovisno o tome koji je pravni subjekti primio tu potporu.
2. U roku od 30 dana od izdavanja odobrenja za stavljanje u promet nositelj odobrenja za stavljanje u promet:
 - (a) sastavlja elektroničko izvješće u kojem se navode:
 - i. iznos primljene financijske potpore i datum primitka;
 - ii. subjekt koji je pružio financijsku potporu iz podtočke i.;
 - iii. pravni subjekt koji je primio potporu iz podtočke 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) dostavlja 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. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet ažuriraju elektroničku poveznicu i, prema potrebi, svake godine ažuriraju izvješće.
5. Države članice poduzimaju odgovarajuće mjere kako bi osigurale da nositelji odobrenja za stavljanje u promet s poslovnim nastanom na njihovu državnom području poštuju stavke 1., 2. i 4.
6. Komisija do ... [18 mjeseci od datuma stupanja na snagu ove Direktive] donosi provedbene akte kako bi utvrdila načela i format za dostavljanje informacija na temelju stavka 2. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 217. stavka 2.

Članak 61.

Sljedivost tvari koje se upotrebljavaju u proizvodnji lijekova

1. Nositelj odobrenja za stavljanje 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 država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet i njegovi dobavljači imaju uspostavljene sustave i postupke za identificiranje drugih fizičkih ili pravnih osoba kojima su isporučene djelatne tvari, polazni materijal, pomoćne tvari ili bilo koje druge tvari koja se upotrebljava u proizvodnji lijeka iz stavka 2. Te se informacije na zahtjev stavljaju na raspolaganje nadležnim tijelima država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju.

Članak 62.

Stavljanje u promet lijekova s pedijatrijskim indikacijama

Ako je nakon završetka prihvaćenog plana pedijatrijskog istraživanja lijek odobren za pedijatrijsku indikaciju i taj je lijek već stavljen u promet s drugim terapijskim indikacijama, nositelj odobrenja za stavljanje u promet stavlja lijek u promet u roku od dvije godine od datuma na koji je lijek odobren za tu pedijatrijsku indikaciju uzimajući u obzir tu pedijatrijsku indikaciju u svim državama članicama u kojima je lijek već stavljen u promet.

U registru, koji koordinira Agencija i koji je javno dostupan, navode se rokovi koji se primjenjuju na temelju ovog članka.

Članak 63.

Prekid stavljanja pedijatrijskih lijekova u promet

Ako je lijek odobren za pedijatrijsku indikaciju i nositelju odobrenja za stavljanje u promet dodijeljene su nagrade ili poticaji na temelju članka 88. ove Direktive ili članka 95. Uredbe (EU) 2026/...⁺, a ta su razdoblja zaštite 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 predmetni lijek nastavi stavljati u promet da se koristi farmaceutskom, nekliničkom i kliničkom dokumentacijom iz spisa o lijeku na temelju članka 15. ove Direktive.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavješćuje nadležna tijela država članica ili Agenciju, ovisno o slučaju, o svojoj namjeri da prekine stavljanje lijeka u promet najmanje dvanaest mjeseci prije prekida. Nadležna tijela država članica ili Agencija, ovisno o slučaju, o tome obavješćuju javnost.

Članak 64.

Odgovornost nositelja odobrenja za stavljanje u promet

Izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne utječe na građanskopravnu i kaznenopravnu odgovornost nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Poglavlje VI.

Informacije o lijeku

Članak 65.

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 od 10. do 13. i naknadne izmjene takvih odobrenja za stavljanje u promet, ako su jedna ili više terapijskih indikacija, doziranja, farmaceutskih oblika, metoda ili putova primjene ili bilo kojih drugih načina na koje se lijek može primjenjivati i koji su dio sažetka opisa svojstava lijeka referentnog lijeka i dalje zaštićeni patentom ili svjedodžbom o dodatnoj zaštiti za lijekove u trenutku stavljanja u promet generičkog lijeka, biosličnog lijeka, hibridnog lijeka ili biohibridnog lijeka, podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet za generički lijek, bioslični lijek, hibridni lijek ili biohibridni lijek može zatražiti da se takve informacije ne uključe u njegovo odobrenje za stavljanje u promet. Međutim, u takvim slučajevima sve relevantne sigurnosne informacije povezane sa sigurnom uporabom lijeka navode se u sažetku opisa svojstava lijeka.

Članak 66.

Opća načela za uputu o lijeku

1. Za lijekove je obvezna uputa o lijeku. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet stavlja uputu o lijeku na raspolaganje u pakiranju u papirnatom obliku i elektroničkim putem u skladu sa specifikacijama, standardima i formatom utvrđenima u provedbenim aktima donesenima na temelju stavka 6.
2. Uputa o lijeku napisana je i koncipirana jasno i razumljivo te korisnicima omogućuje ispravno postupanje, ako je potrebno uz pomoć zdravstvenih djelatnika.
3. Odstupajući od stavka 1., države članice mogu odlučiti, za određene kategorije lijekova ili za sve lijekove, nakon savjetovanja s pacijentima, zdravstvenim djelatnicima i drugim relevantnim dionicima, da su nositelji odobrenja za stavljanje u promet obvezni staviti na raspolaganje samo elektroničku verziju upute o lijeku.

Ako država članica odluči da su nositelji odobrenja za stavljanje u promet obvezni staviti na raspolaganje samo elektroničku verziju upute o lijeku:

- (a) jamči se pravo pacijenta na tiskani primjerak upute o lijeku na zahtjev i bez plaćanja naknade;
- (b) time se ne isključuje mogućnosti da nositelj odobrenja za stavljanje u promet uz elektroničku verziju upute o lijeku dobrovoljno stavi na raspolaganje uputu o lijeku u papirnatom obliku.

Mora se osigurati da su informacije u digitalnom obliku lako dostupne svim pacijentima. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je za izradu elektroničke verzije upute o lijeku i osiguravanje da su elektronička verzija upute o lijeku i tiskana verzija upute o lijeku lako dostupne pacijentu.

4. Obveza stavljanja upute o lijeku na raspolaganje u papirnatom obliku u pakiranju u pojedinoj državi članici nije razlog kojim se opravdava nositelju odobrenja za stavljanje u promet da odbije isporučiti lijek na tržište u toj državi članici.
5. Odstupajući od stavaka 1. i 2. ovog članka, ako su informacije koje se zahtijevaju na temelju članaka 67. i 76. navedene na vanjskom pakiranju ili na unutarnjem pakiranju, uputa o lijeku nije potrebna.
6. Komisija do ... [18 mjeseci od datuma stupanja na snagu ove Direktive] donosi provedbene akte radi:
 - (a) utvrđivanja zajedničkih standarda i formata za elektroničku verziju upute o lijeku, sažetak opisa svojstava lijeka i označivanje, uzimajući u obzir dostupne tehnologije;
 - (b) utvrđivanja kriterija za pružanje informacija o lijeku iz točke (a) od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet putem sigurnih digitalnih platformi i digitalnih usluga te za pružanje, uspostavu i pristupačnost takvih digitalnih platformi i usluga te upravljanje njima;

- (c) uspostave potrebnih postupaka za potvrđivanje valjanosti elektroničke verzije upute o lijeku i njihovo stavljanje na raspolaganje pacijentima;
- (d) navođenja informacija na pakiranju o tome kako pristupiti elektroničkoj verziji upute o lijeku;
- (e) navođenja pojedinosti o tome kako uključiti općepriznati globalni simbol za antimikrobnu rezistenciju iz članka 72. stavka 2. u odjeljak upute o lijeku koji sadržava posebne informacije o predmetnom lijeku i informacije o antimikrobnoj rezistenciji te o važnosti odgovarajuće primjene i zbrinjavanja antimikrobnih lijekova.

Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 217. stavka 2.

- 7. Agencija stavlja na raspolaganje sustav za smještaj elektroničkih informacija o lijeku nakon savjetovanja s državama članicama i relevantnim dionicima. Sustav mora biti na raspolaganju do ... [18 mjeseci od datuma stupanja na snagu ove Direktive].
- 8. Ako se uputi o lijeku pristupa elektroničkim putem, mora se osigurati zaštita osobnih podataka. Svakom tehnologijom kojom se omogućuje pristup informacijama mora se osigurati zaštita osobnih podataka u skladu s Uredbom (EU) 2016/679 i Direktivom 2002/58/EZ te one ne smije omogućiti identifikaciju, profiliranje ili praćenje pojedinaca niti se smije upotrebljavati u komercijalne svrhe, uključujući aktivnosti oglašavanja ili marketinga.

Članak 67.
Sadržaj upute o lijeku

1. Uputa o lijeku sastavlja se u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka iz članka 65. stavka 1. i sadržava podatke navedene u Prilogu VI.
2. Uputa o lijeku odražava rezultate savjetovanja s ciljnim skupinama pacijenata kako bi se osiguralo da je čitljiva, jasna i laka za uporabu.

Članak 68.
Označivanje na unutarnjem ili vanjskom pakiranju

1. Podaci za označivanje navedeni u Prilogu IV. moraju se nalaziti na vanjskom pakiranju lijekova ili, ako nema vanjskog pakiranja, na unutarnjem pakiranju lijekova, uz iznimku pakiranja iz članka 69. stavaka 2. i 3.
2. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 218. radi:
 - (a) izmjene popisa podataka za označivanje utvrđenog u Prilogu IV. kako bi se u obzir uzeli znanstveni napredak ili potrebe pacijenata;
 - (b) dopune Priloga IV. utvrđivanjem skraćenog popisa obveznih podataka za označivanje koji se navode na vanjskom pakiranju višedržavnih pakiranja koja su ujedno i višejezična.

Članak 69.

Označivanje na pakiranju u obliku blistera ili malom unutarnjem pakiranju

1. Podaci za označivanje navedeni u Prilogu IV. moraju se navesti na unutarnjem pakiranju osim unutarnjeg pakiranja iz stavaka 2. i 3.
2. Na unutarnjem pakiranju u obliku blistera koje se nalazi unutar vanjskog pakiranja koje ispunjava zahtjeve utvrđene u člancima 68. i 76. moraju se navesti barem 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 se ne mogu prikazati podaci utvrđeni u člancima 68. i 76. moraju se navesti barem sljedeći podaci:
 - (a) naziv lijeka i, ako je potrebno, put primjene;
 - (b) način primjene, ako već nije očit iz naziva lijeka ili puta primjene lijeka, kako je navedeno u točki (a);

- (c) istek roka valjanosti;
- (d) broj serije;
- (e) sadržaj po težini, volumenu ili broju jedinica lijeka.

Članak 70.

Sigurnosne oznake

1. Lijekovi koji se izdaju na liječnički recept moraju nositi sigurnosne oznake iz točke (p) Priloga IV., osim ako su navedeni na popisu u skladu sa stavkom 2. drugim podstavkom točkom (b).

Lijekovi koji se izdaju bez liječničkog recepta ne moraju nositi sigurnosne oznake iz točke (p) Priloga IV., osim ako su navedeni na popisu u skladu sa stavkom 2. drugim podstavkom točkom (b) ili ako se nositelj odobrenja za stavljanje u promet odluči prikazati te oznake.

2. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 218. 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 točke (p) podtočke ii. Priloga IV. koji omogućuju provjeru autentičnosti lijekova i identifikaciju pojedinačnih pakiranja;

- (b) popisi lijekova ili kategorija lijekova koji, u slučaju lijekova koji se izdaju na liječnički recept, ne moraju nositi sigurnosne oznake iz točke (p) Priloga IV., i koji, u slučaju lijekova koji se izdaju bez liječničkog recepta, moraju nositi takve sigurnosne oznake iz točke (p) Priloga IV.;
- (c) postupci za obavješćivanje Komisije predviđeni u stavku 4. te sustav brze evaluacije i donošenja odluka o reagiranju na te obavijesti za potrebe primjene točke (b);
- (d) modaliteti provjere sigurnosnih oznaka iz točke (p) Priloga IV. od strane proizvođača, veleprodajnih subjekata, ljekarnika i drugih fizičkih ili pravnih osoba koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima te od strane nadležnih tijela država članica ili Agencije, ovisno o slučaju;
- (e) odredbe o uspostavljanju, upravljanju i dostupnosti repozitorijskog sustava koji sadržava informacije o sigurnosnim oznakama i omogućava provjeru autentičnosti i identifikaciju lijekova, kako je predviđeno u točki (p) Priloga IV.

Pri utvrđivanju popisa iz drugog podstavka točke (b) Komisija uzima u obzir rizik od krivotvorenja povezan s predmetnim lijekovima ili kategorijama lijekova. U tu svrhu 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 predmetnih lijekova;
- (d) težina stanja koje se lijekom namjerava liječiti;
- (e) ostali mogući rizici za javno zdravlje.

Modalitetima iz drugog podstavka točke (d) mora se omogućiti provjera autentičnosti svakog isporučenog pakiranja lijeka koji nosi sigurnosne oznake iz točke (p) Priloga IV. te se u njima mora odrediti opseg takve provjere. Pri utvrđivanju tih modaliteta uzimaju se u obzir posebna obilježja opskrbnih lanaca u državama članicama i potreba da se osigura da utjecaj mjera provjere na pojedinačne aktere u opskrbnom lancu bude razmjeran.

Za potrebe drugog podstavka točke (e) troškove repozitornog sustava snosi nositelj odobrenja za stavljanje u promet ili nositelj proizvodne dozvole za lijek koji nosi sigurnosne oznake, prema potrebi.

3. Pri donošenju delegiranih akata iz stavka 2. Komisija uzima u obzir barem sljedeće:
- (a) zaštitu osobnih podataka kako je predviđena u pravu Unije;
 - (b) legitimne interese da se zaštite informacije poslovno povjerljive prirode;
 - (c) vlasništvo nad podacima dobivenima korištenjem sigurnosnih oznaka i povjerljivost tih podataka; i
 - (d) isplativost mjera.
4. Nadležna tijela država članica obavješćuju Komisiju o lijekovima koji se izdaju bez liječničkog recepta za koje smatraju da postoji rizik od krivotvorenja, a mogu obavijestiti Komisiju o lijekovima za koje smatraju da ne postoji rizik od krivotvorenja u skladu s kriterijima utvrđenima u stavku 2. trećem podstavku.
5. Države članice mogu, za potrebe naknade troškova ili farmakovigilancije, proširiti područje primjene jedinstvenog identifikatora sigurnosnih oznaka iz točke (p) podtočke ii. Priloga IV. na bilo koji lijek koji se izdaje na liječnički recept ili za koji se nadoknađuju troškovi.
6. Nadležna tijela država članica ili Agencija, ovisno o slučaju, mogu se, za potrebe naknade troškova, farmakovigilancije ili farmakoepidemiologije ili praćenja svih mogućih, očekivanih ili stvarnih nestašica lijeka te ocjene općeg stanja opskrbe kako bi se izbjegle nestašice, koristiti informacijama sadržanima u repozitorskom sustavu iz stavka 2. drugog podstavka točke (e).

7. Države članice mogu, za potrebe sigurnosti pacijenata, područje primjene instrumenta za suzbijanje krivotvorenja iz točke (p) Priloga IV. proširiti na bilo koji lijek.

Članak 71.

Označivanje i uputa za uporabu 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 s odredbama utvrđenima u stavcima 2. i 3.
2. U oznaci na zaštitnom spremniku navode se podaci utvrđeni u članku 68. Osim toga, u oznaci na zaštitnom spremniku navode se potpuna objašnjenja kodova navedenih na bočici, te prema potrebi, za određeno vrijeme i datum, količina radioaktivnosti po dozi ili bočici i broj kapsula ili, za tekućine, broj mililitara u spremniku.
3. Uz zahtjeve iz članka 68., na bočici se navode sljedeće informacije:
 - (a) naziv lijeka 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 je navedeno u stavku 2.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da detaljna uputa za uporabu bude priložena pakiranju radiofarmaceutika, generatora radionuklida, radionuklidnih kompleta ili radionuklidnih prekursora. Tekst te upute sastavlja se u skladu s člankom 67. stavkom 1. Uputa također mora sadržavati mjere opreza koje moraju poduzeti korisnik i pacijent za vrijeme pripreme i primjene lijeka, te posebne mjere opreza prilikom zbrinjavanja pakiranja lijeka i njegova neiskorištenog sadržaja.

Članak 72.

Posebni zahtjevi u pogledu informacija o antimikrobnim lijekovima

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da zdravstvenim djelatnicima budu dostupni edukativni materijali o odgovarajućoj uporabi dijagnostičkih alata, ispitivanja ili drugih dijagnostičkih pristupa povezanih s patogenima otpornima na antimikrobne lijekove, koji sadržavaju informacije o uporabi antimikrobnih lijekova, među ostalim preko farmaceutskih prodajnih predstavnika iz članka 178. stavka 1. točke (c). Svi takvi edukativni materijali kompatibilni su i usklađeni sa sažetkom opisa svojstava lijeka.

2. Na početku upute o lijeku za antimikrobne lijekove nositelj odobrenja za stavljanje u promet navodi odjeljak koji sadržava globalni simbol za antimikrobnu rezistenciju, posebne informacije o predmetnom lijeku i informacije o antimikrobnoj rezistenciji te o važnosti odgovarajuće primjene i zbrinjavanja antimikrobnih lijekova.

Ako država članica odluči, u skladu s člankom 66. stavkom 3. prvim podstavkom, da su nositelji odobrenja za stavljanje u promet obvezni staviti na raspolaganje samo elektroničku verziju upute o lijeku, pacijentima se informacije iz prvog podstavka ovog stavka stavljaju na raspolaganje i u papirnatom obliku („informativna kartica”).

Informativna kartica mora biti prepoznatljiva i odmah vidljiva. Međutim, u propisno opravdanim slučajevima iz članka 78. država članica može odlučiti izuzeti nositelje odobrenja za stavljanje u promet od obveze stavljanja informativne kartice na raspolaganje pacijentima u papirnatom obliku.

3. Tekst informacija iz stavka 2. usklađen je s Prilogom VI.

Članak 73.

Čitljivost

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

Članak 74.

Pristupačnost za osobe s invaliditetom

Naziv lijeka i, prema potrebi, njegova jačina te, ako je primjenjivo, farmaceutski oblik navode se na vanjskom pakiranju i na Brailleevu pismu. Na zahtjev udruga pacijenata nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da je uputa o lijeku iz članka 66. bez plaćanja naknade dostupna u oblicima koji su prikladni za osobe s invaliditetom, uključujući slijepe i slabovidne osobe.

Članak 75.

Zahtjevi država članica u pogledu označivanja

1. Neovisno o članku 81., države članice mogu zahtijevati uporabu određenih oblika označivanja lijeka kojima se omogućuje utvrđivanje:
 - (a) cijene lijeka;
 - (b) uvjeta za naknadu troškova;
 - (c) načina izdavanja lijeka, u skladu s poglavljem IV.;
 - (d) autentičnosti i identifikacije lijekova u skladu s člankom 70. stavkom 5.;
 - (e) identiteta lijeka u skladu s nacionalnim zahtjevima, među ostalim zbog statističkih razloga.

2. Za lijekove za koje je odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku iz članka 6. države članice pri primjeni ovog članka u obzir uzimaju detaljne smjernice koje se objavljuju u skladu s člankom 80.

Članak 76.

Simboli i piktogrami

Vanjsko pakiranje ili, ako nema vanjskog pakiranja, unutarnje pakiranje i uputa o lijeku mogu sadržavati simbole ili piktograme dizajnirane kako bi se pojasnili određeni podaci ili informacije navedeni u članku 67. stavku 1. i člancima 68. i 72. te druge informacije kompatibilne sa sažetkom opisa svojstava lijeka koje su korisne za pacijenta, uz isključenje svih elemenata promidžbenog karaktera.

Članak 77.

Zahtjevi u pogledu jezika

1. Uputa o lijeku i podaci za označivanje iz članka 67. stavka 1. i članka 68. stavka 1. navode se na jednom ili više službenih jezika države članice u kojoj se lijek stavlja u promet, kako ih je za potrebe ove Direktive odredila ta država članica.

Elektronička verzija upute u lijeku navodi se i na engleskom jeziku.

2. Stavkom 1. ne sprečava se da uputa o lijeku i podaci za označivanje budu navedeni na više jezika, pod uvjetom da se isti podaci navode na svim jezicima koji se koriste.

3. Informativna kartica iz članka 72. stavka 2. navodi se na jednom ili više službenih jezika države članice u kojoj se lijek stavlja u promet, kako ih je za potrebe ove Direktive odredila ta država članica.
4. Država članica može odobriti potpuno ili djelomično izuzeće od obveze da uputa o lijeku, podaci za označivanje i informativna kartica budu na jednom ili više službenih jezika države članice u kojoj se lijek stavlja u promet, kako ih je za potrebe ove Direktive odredila ta država članica.
5. Odstupajući od stavka 1., 3. ili 4., u slučaju višejezičnih pakiranja ili višedržavnih pakiranja koja su ujedno i višejezična države članice mogu dopustiti da se u uputi o lijeku, podacima za označivanje i informativnoj kartici koristi samo službeni jezik Unije koji se općenito razumije u državama članicama u kojima se višejezično pakiranje ili višedržavno pakiranje koje je ujedno i višejezično stavlja u promet.

Članak 78.

Izuzeća država članica od zahtjeva u pogledu označivanja i upute o lijeku

Nadležna tijela država članica mogu, podložno mjerama koje smatraju potrebnima za zaštitu javnog zdravlja, u sljedećim slučajevima odobriti izuzeće od obveze da se podaci koji se zahtijevaju na temelju članaka 67., 68. i 69. moraju navesti u označivanju i u uputi o lijeku:

- (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 ili višedržavnih 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 79.

Odobranje označivanja i upute o lijeku

1. Kada se podnosi zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, nadležnim tijelima država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju, dostavlja se jedan ili više oglednih primjeraka (*mock-up*) vanjskog i unutarnjeg pakiranja lijeka, zajedno s uputom o lijeku. Rezultati ocjena provedenih u suradnji s ciljnim skupinama pacijenata također se dostavljaju nadležnim tijelima država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju.
2. Nadležna tijela odbijaju izdati odobrenje za stavljanje u promet ako označivanje ili uputa o lijeku nisu usklađeni s ovim poglavljem ili ako nisu u skladu s podacima navedenima u sažetku opisa svojstava lijeka.
3. Svaka predložena izmjena elementa označivanja lijeka ili upute o lijeku obuhvaćenog ovim poglavljem koja nije povezana sa sažetkom opisa svojstava lijeka dostavlja se nadležnim tijelima država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju. Ako se nadležna tijela država članica ili Agencija, ovisno o slučaju, ne usprotive predloženoj izmjeni u roku od 90 dana od dostave zahtjeva, podnositelj zahtjeva može provesti izmjenu.

4. Činjenica da nadležna tijela nisu odbila izdati odobrenje za stavljanje u promet na temelju stavka 2. ili nisu odbila izmjenu u označivanju ili uputi o lijeku na temelju stavka 3. ne mijenja opću pravnu odgovornost proizvođača i nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 80.

Smjernice o podacima za označivanje

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

- (a) način sastavljanja posebnih upozorenja za određene kategorije lijekova;
- (b) način sastavljanja teksta o razboritoj primjeni antimikrobnih lijekova;
- (c) posebne informacije potrebne u vezi s lijekovima koji se izdaju bez liječničkog recepta;
- (d) čitljivost podataka u označivanju i podataka u uputi o lijeku;
- (e) metode za identifikaciju i provjeru autentičnosti lijekova;
- (f) informacije o posebnim pomoćnim tvarima koje se navode u označivanju lijekova;
- (g) usklađene odredbe za provedbu članka 75.;
- (h) uporabu simbola, piktograma i kratica.

Članak 81.

Stavljanje označenih lijekova u promet

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 ti lijekovi udovoljavaju zahtjevima ovog poglavlja.

Članak 82.

Neusklađenost sa zahtjevima u pogledu označivanja i upute o lijeku

U slučaju neusklađenosti 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 za predmetni lijek ne usklade s ovim poglavljem.

Poglavlje VII.

**Regulatorna zaštita podataka i regulatorna tržišna zaštita,
nezadovoljena medicinska potreba i nagrade
za lijekove za pedijatrijsku primjenu**

Članak 83.

Regulatorna zaštita podataka i regulatorna tržišna zaštita

1. Ako je za lijek izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 7. stavkom 2. ove Direktive, na podatke iz Priloga I., koji su dostavljeni radi dobivanja tog odobrenja za stavljanje u promet, ne smije se pozivati drugi podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za naknadno odobrenje za stavljanje u promet u razdoblju od osam godina od datuma izdavanja odobrenja za stavljanje tog lijeka u promet ili devet godina od tog datuma ako je odobrena dodatna godina zaštite podataka u skladu s člankom 41. stavkom 1. Uredbe (EU) 2026/...⁺ („razdoblje regulatorne zaštite podataka”). Razdoblje regulatorne zaštite podataka za odobrenja za stavljanje u promet koja u skladu s člankom 6. stavkom 2. ove Direktive pripadaju istom globalnom odobrenju za stavljanje u promet počinje od datuma na koji je u Uniji izdano početno odobrenje za stavljanje u promet.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Lijek koji je obuhvaćen naknadnim odobrenjem za stavljanje u promet iz stavka 1. ne smije se stavljati u promet tijekom razdoblja od godine dana nakon isteka razdoblja regulatorne zaštite podataka („razdoblje regulatorne tržišne zaštite”). Razdoblje regulatorne tržišne zaštite može se produljiti u skladu s člankom 84.
3. Odstupajući od stavka 1., dotični nositelj odobrenja za stavljanje u promet može podnositelju zahtjeva za izdavanje drugog odobrenja za stavljanje u promet putem odobrenja za pristup u skladu člankom 15. dati pristup svojim podacima dostavljenima u skladu s Prilogom I.
4. Odstupajući od stavaka 1. i 2., ako je relevantno tijelo u Uniji izdalo prisilnu licenciju na temelju Uredbe (EU) 2025/2645 ili na temelju nacionalnih okvira za prisilno licenciranje, regulatorna zaštita podataka i regulatorna tržišna zaštita za tog se stjecatelja licencije suspendiraju u mjeri u kojoj se to zahtijeva prisilnom licencijom i tijekom trajanja prisilne licencije te na državnom području država članica za koje je prisilna licencija izdana.
5. Razdoblje regulatorne zaštite podataka primjenjuje se i u državama članicama u kojima lijek nije odobren ili više nije odobren.
6. Nadležna tijela država članica na svojim internetskim stranicama objavljuju popis lijekova za koje su izdala nacionalno odobrenje za stavljanje u promet i koji su zaštićeni regulatornom zaštitom podataka i regulatornom tržišnom zaštitom, uz navođenje primjenjivog produljenja u skladu s člankom 84. Agencija sastavlja i objavljuje popis poveznica na internetske stranice iz ovog stavka.

Članak 84.

Dodatna razdoblja regulatorne tržišne zaštite

1. Razdoblje regulatorne tržišne zaštite iz članka 83. stavka 2. produljuje se za 12 mjeseci:
 - (a) 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 85.; ili
 - (b) za lijekove koji sadržavaju novu djelatnu tvar, ako podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dokaže da:
 - i. u kliničkim ispitivanjima kojima se potkrepljuje zahtjev za izdavanje početnog odobrenja za stavljanje u promet upotrebljava se relevantni usporedni lijek utemeljen na dokazima u skladu sa znanstvenim savjetima koje je pružila Agencija; i
 - ii. zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prvo je podnesen nadležnom tijelu u Uniji ili je podnesen najkasnije 90 dana od podnošenja zahtjeva za izdavanje prvog odobrenja za stavljanje u promet izvan Unije; ili

- (c) za lijekove koji sadržavaju novu djelatnu tvar, ako podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dokaže da:
- i. u kliničkim ispitivanjima kojima se potkrepljuje zahtjev za izdavanje početnog odobrenja za stavljanje u promet upotrebljava se relevantni usporedni lijek utemeljen na dokazima u skladu sa znanstvenim savjetima koje je pružila Agencija; i
 - ii. klinička ispitivanja kojima se ocjenjuje djelotvornost lijeka i koja se upotrebljavaju za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet provedena su u više država članica; ili
- (d) za lijekove koji sadržavaju novu djelatnu tvar, ako podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dokaže da kliničko ispitivanje iz točke (b) podtočke i. i točke (c) podtočke i. nije moguće ili primjereno i dokaže da:
- i. klinička ispitivanja kojima se ocjenjuje djelotvornost lijeka i koja se upotrebljavaju za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet provedena su u više država članica; i
 - ii. zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prvo je podnesen nadležnom tijelu u Uniji ili je podnesen najkasnije 90 dana od podnošenja zahtjeva za izdavanje prvog odobrenja za stavljanje u promet izvan Unije.

U slučaju uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet izdanog u skladu s člankom 20.

Uredbe (EU) 2026/...⁺ produljenje iz prvog podstavka točke (a) primjenjuje se samo ako:

- u roku od četiri godine od izdavanja uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet za lijek je izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 20. stavkom 7. Uredbe (EU) 2026/...⁺, i
- u slučaju lijekova iz članka 85. stavka 1. točke (b) ove Direktive, studije iz članka 20. stavka 4. Uredbe (EU) 2026/...⁺ uključuju klinička ispitivanja u kojima se upotrebljava, ako je to moguće i primjereno, relevantni usporedni lijek utemeljen na dokazima.

2. Razdoblje regulatorne tržišne zaštite produljuje se za dodatnu godinu dana ako tijekom razdoblja regulatorne zaštite podataka iz članka 83. stavka 1. nositelj odobrenja za stavljanje u promet dobije odobrenje za jednu ili više novih terapijskih indikacija za koje se, u znanstvenoj evaluaciji prije njihova odobrenja i na temelju popratnih podataka koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, smatra da donose znatnu kliničku korist u usporedbi s postojećim terapijama. To se produljenje može odobriti samo jednom.
3. Ukupno trajanje regulatorne tržišne zaštite za lijek ne smije biti dulje od dvije godine od datuma isteka regulatorne zaštite podataka, osim ako je u skladu sa stavkom 2. odobrena dodatna godina dana regulatorne tržišne zaštite.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Agencija utvrđuje znanstvene smjernice o kriterijima za predlaganje relevantnog usporednog lijeka utemeljenog na dokazima za klinička ispitivanja, kako je navedeno u stavku 1. točki (b) podtočki i. te točki (c) podtočki i., uzimajući u obzir rezultate savjetovanja s Komisijom i tijelima uključenima u postupak savjetovanja iz članka 169. Uredbe (EU) 2026/...⁺.

Članak 85.

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 je ispunjen bilo koji od sljedećih uvjeta:
 - (a) u Uniji nije odobren nijedan lijek za tu bolest;
 - (b) primjena tog lijeka za takvu bolest dovodi do klinički relevantnog povećanja djelotvornosti ili sigurnosti uz barem usporedivu djelotvornost u usporedbi s postojećim lijekovima ili drugim metodama prevencije, dijagnoze ili liječenja odobrenima u Uniji.
2. Smatra se da se lijekovima kojima je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti iz članka 69. Uredbe (EU) 2026/...⁺ odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu.
3. Agencija donosi znanstvene smjernice kako bi se poduprla primjena ovog članka. U tu se svrhu savjetuje s Komisijom i tijelima uključenima u postupak savjetovanja iz članka 169. Uredbe (EU) 2026/...⁺.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Članak 86.

Regulatorna 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 za djelatnu tvar ili za djelatne tvari:
 - (a) ako su provedene odgovarajuće kliničke i, prema potrebi, nekliničke studije ili ispitivanja u vezi s novom terapijskom indikacijom koji dokazuju njezinu značajnu kliničku korist; i
 - (b) ako je lijek odobren u skladu s člancima od 10. do 13. i prethodno nije uživao regulatornu zaštitu podataka ili je prošlo 25 godina od izdavanja početnog odobrenja za stavljanje predmetnog lijeka u promet.
2. Razdoblje regulatorne zaštite podataka iz stavka 1. može se odobriti samo jednom za svaki lijek.
3. Tijekom razdoblja regulatorne 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 87.

Iznimka koja se odnosi na prava intelektualnog vlasništva

1. Zaštita koju pružaju patentna prava ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti za lijekove ne smatra se prekršenom ako se potrebne studije, ispitivanja i druge aktivnosti provode u svrhu:
 - (a) dobivanja odobrenjâ za stavljanje u promet, posebno za generičke lijekove, bioslične lijekove, hibridne lijekove ili biohibridne lijekove i za naknadne izmjene;
 - (b) provedbe procjena zdravstvenih tehnologija kako su definirane u članku 2. točki 5. Uredbi (EU) 2021/2282;
 - (c) dobivanja odobrenjâ za određivanje cijena i naknadu troškova;
 - (d) postizanja sukladnosti s naknadnim praktičnim zahtjevima povezanim s aktivnostima iz točaka (a), (b) i (c);
 - (e) podnošenja zahtjeva za sudjelovanje u postupku javne nabave, u skladu s pravom Unije i nacionalnim pravom, u mjeri u kojoj to ne podrazumijeva prodaju ili nuđenje na prodaju ili stavljanje predmetnog lijeka u promet tijekom razdoblja zaštite predviđenog patentnim pravima ili svjedodžbama o dodatnoj zaštiti.

Aktivnosti koje se provode isključivo u svrhe utvrđene u prvom podstavku mogu, prema potrebi, obuhvaćati podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i ponudu, proizvodnju, prodaju, opskrbu, skladištenje, uvoz, uporabu i kupnju lijekova ili postupaka, među ostalim od strane trećih dobavljača i pružatelja usluga.

2. Odluke donesene u vezi s aktivnostima iz stavka 1. ne smatraju se povredom prava intelektualnog vlasništva u smislu tog stavka. Prava intelektualnog vlasništva u vezi s referentnim lijekom ne predstavljaju valjan razlog za odbijanje, opoziv ili suspenziju odluka donesenih u vezi s aktivnostima iz stavka 1.
3. Iznimka predviđena u ovom članku ne obuhvaća stavljanje u promet lijekova koji su rezultat takvih aktivnosti.

Članak 88.

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.

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 predmetnog lijeka i, ako je primjenjivo, u uputu o lijeku za predmetni lijek.

2. Izjava iz članka 52. stavka 2. ove Direktive ili iz članka 92. stavka 2. Uredbe (EU) 2026/...⁺ uključuje se u odobrenje za stavljanje u promet za potrebe primjene stavka 1.
3. Ako su primijenjeni postupci utvrđeni u poglavlju III. odjeljcima 3. i 4., šestomjesečno produljenje razdoblja iz stavka 1. dodjeljuje se samo ako je lijek odobren u svim državama članicama.
4. U slučaju zahtjeva za nove terapijske indikacije, na temelju kojeg se odobrava nova pedijatrijska indikacija za lijek koji je zaštićen svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju Uredbe (EZ) br. 469/2009 ili patentom koji omogućuje izdavanje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti, stavci 1., 2. i 3. ne primjenjuju se ako podnositelj zahtjeva zatraži i odobri mu se jednogodišnje produljenje razdoblja tržišne zaštite predmetnog lijeka na temelju toga što ta nova pedijatrijska indikacija ima značajnu kliničku korist u usporedbi s postojećim terapijama, u skladu s člankom 84. stavkom 2.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Poglavlje VIII.

Mjere nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet

Članak 89.

Obveza provođenja studija nakon izdavanja odobrenja

1. Nakon izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo države članice može nositelju odobrenja za stavljanje u promet odrediti obvezu:
 - (a) provođenja studija sigurnosti primjene 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 primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja;
 - (b) provođenja studije djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja ako razumijevanje bolesti ili klinička metodologija upućuju na to da bi trebalo znatno revidirati prethodne ocjene djelotvornosti. Obveza provođenja studije djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja temelji se na delegiranim aktima donesenima na temelju članka 90., uzimajući u obzir znanstvene smjernice iz članka 127.
 - (c) provođenja drugih studija nakon izdavanja odobrenja radi poboljšanja sigurne i djelotvorne uporabe lijeka, uključujući optimizaciju liječenja na temelju kliničkog iskustva;

- (d) provođenja studije procjene rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja ili prikupljanja podataka o praćenju ili informacija o primjeni, ako postoji zabrinutost u pogledu rizika za okoliš ili javno zdravlje, uključujući antimikrobnu rezistenciju, koja proizlazi iz odobrenog lijeka ili drugih lijekova koji sadržavaju istu djelatnu tvar.

Ako se ista zabrinutost odnosi na više lijekova i ako se studije nakon izdavanja odobrenja smatraju potrebnima, 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.

Određivanje obveze iz ovog stavka mora se propisno obrazložiti i o njemu se mora obavijestiti u pisanom obliku te se u toj obavijesti moraju navesti ciljevi i vremenski okvir za dostavu i provođenje studije.

2. Nadležno tijelo države članice nositelju odobrenja za stavljanje u promet pruža mogućnost za dostavljanje pisanih primjedbi na određivanje obveze u skladu sa stavkom 1., 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 određenu u skladu sa stavkom 1. Ako nadležno tijelo države članice potvrdi obvezu, nacionalno odobrenje za stavljanje u promet mijenja se kako bi se u njega uključila ta obveza kao uvjet za izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet te se, prema potrebi, u skladu s time ažurira sustav upravljanja rizikom.

Članak 90.

Delegirani akti o studijama djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja

Kako bi se utvrdile situacije u kojima se mogu zahtijevati studije djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja u skladu s člancima 47. i 89., Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 218. radi utvrđivanja mjera kojima se dopunjuju odredbe članaka 47. i 89.

Članak 91.

Evidentiranje uvjeta povezanih s nacionalnim odobrenjima za stavljanje u promet

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet uvrštava sve uvjete u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti iz članka 47. stavka 1. točaka od (a) do (g) i točke (i), članka 48. i članka 89. stavka 1. točaka (a), (b) i (c) u sustav upravljanja rizikom.

Članak 92.

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

1. Nakon izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet u skladu s poglavljem III. nositelj odobrenja za stavljanje u promet, u pogledu metoda proizvodnje i kontrole navedenih u zahtjevu za izdavanje tog odobrenja za stavljanje u promet, vodi računa o znanstvenom i tehničkom napretku te putem izmjene uvodi sve potrebne promjene kako bi se lijek mogao proizvoditi i kontrolirati u skladu s općeprihvaćenim znanstvenim metodama.

Te promjene podliježu odobrenju nadležnog tijela 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 dokumenata iz članka 7., članaka od 10. do 14., članka 43. stavka 5., članka 65., Priloga I. ili Priloga II.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet posebno bez nepotrebne odgode obavještuje 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 evaluaciju koristi i rizika predmetnog lijeka. Te informacije uključuju i pozitivne i negativne rezultate kliničkih ispitivanja ili drugih studija za sve terapijske indikacije i populacije, bez obzira na to jesu li uključene u nacionalno odobrenje za stavljanje u promet, kao i podatke o primjeni lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da se uvjeti nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet, uključujući sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku ažuriraju u skladu s aktualnim znanstvenim spoznajama, uključujući zaključke ocjene i preporuke objavljene putem europskog internetskog portala za lijekove uspostavljenog u skladu s člankom 106. Uredbe (EU) 2026/...⁺.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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 mora u potpunosti i u utvrđenom roku odgovoriti na svaki takav zahtjev. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet također mora u potpunosti i u utvrđenom roku odgovoriti na svaki zahtjev nadležnog tijela države članice 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 nakon primitka zahtjeva.
6. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet također mora u potpunosti i u utvrđenom roku odgovoriti na svaki zahtjev nadležnog tijela države članice u vezi s provedbom prethodno uvedenih mjera u pogledu rizika za okoliš ili javno zdravlje, uključujući antimikrobnu rezistenciju.

Članak 93.

Ažuriranje planova upravljanja rizikom

1. Nositelj nacionalnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet iz članaka 10. i 12. koji nije dostavio plan upravljanja rizikom u skladu s člankom 22. nadležnim tijelima predmetnih država članica dostavlja plan upravljanja rizikom i njegov sažetak ako se odobrenje za stavljanje referentnog lijeka u promet povuče, ali odobrenje za stavljanje lijeka u promet iz članaka 10. i 12. bude zadržano.

Plan upravljanja rizikom i njegov sažetak dostavljaju se nadležnim tijelima predmetnih država članica u roku od 60 dana od povlačenja odobrenja za stavljanje referentnog lijeka u promet putem izmjene.

2. Nadležno tijelo države članice nositelju nacionalnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet iz članaka 10. i 12. može odrediti obvezu dostavljanja 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 razlozima farmakovigilancije.
3. U slučajevima iz stavka 1. i stavka 2. točke (a) plan upravljanja rizikom usklađuje se s planom upravljanja rizikom za referentni lijek.

4. Određivanje obveze iz stavka 2. obrazlaže se u pisanom obliku i priopćuje nositelju odobrenja za stavljanje u promet te se u njemu navodi rok za dostavljanje plana upravljanja rizikom i njegova sažetka putem izmjene.

Članak 94.

Izmjena nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet zahtjev za izmjenu nacionalnog 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 informacije 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 predmetnog lijeka. Te kategorije variraju od izmjena uvjeta nacionalnog 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 moraju biti razmjerni uključenom riziku i utjecaju. Ti postupci variraju od postupaka kojima se provedba dopušta tek nakon odobrenja temeljenog na potpunoj znanstvenoj ocjeni do postupaka kojima se dopušta da se izmjene odmah provedu i da nositelj odobrenja za stavljanje u promet podatke naknadno dostavi nadležnom tijelu države članice. 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 218. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem sljedećeg:
 - (a) kategorija navedenih u stavku 2. u koje se razvrstavaju izmjene;
 - (b) pravila za razmatranje zahtjevâ za izmjene uvjetâ nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet, uključujući postupke za ažuriranja putem baze podataka;
 - (c) uvjeta za podnošenje jedinstvenog zahtjeva za više od jedne izmjene uvjetâ istog nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet i za istu izmjenu uvjetâ više nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet;
 - (d) iznimaka od postupaka izmjena ako se ažuriranje informacija u nacionalnom odobrenju za stavljanje u promet navedenih u Prilogu I. može izravno provesti;
 - (e) uvjeta i postupaka za suradnju s nadležnim tijelima trećih zemalja ili međunarodnim organizacijama u pogledu razmatranja zahtjevâ za izmjene uvjeta nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 95.

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

1. Svaki zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet izdanog u skladu s poglavljem III. odjeljcima 3. i 4. dostavlja se svim državama članicama koje su prethodno odobrile predmetni lijek prema postupku utvrđenom u članku 37. ili 39. Isto se primjenjuje ako su početna odobrenja za stavljanje u promet izdana u zasebnim postupcima.
2. U slučaju arbitražnog postupka pred Komisijom, postupak utvrđen u člancima 44. i 45. po analogiji se primjenjuje na izmjene odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 96.

Izmjena na temelju dodatnih dokaza

Nadležno tijelo države članice može razmotriti dodatne dostupne dokaze i, nakon što je obavijestilo nositelja odobrenja za stavljanje u promet, odlučiti o takvim dokazima, neovisno o podacima koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet. Na temelju toga, ako dodatni dokazi utječu na omjer koristi i rizika lijeka, nadležno tijelo države članice može preporučiti ažuriranje sažetka opisa svojstava lijeka. U tom slučaju nositelj odobrenja za stavljanje u promet nadležnom tijelu države članice podnosi odgovarajući zahtjev za izmjenu, uključujući ažurirani sažetak opisa svojstava lijeka. Za lijekove odobrene u skladu s člankom 37. ili člankom 39. uključene su referentna država članica i sve predmetne države članice.

Članak 97.

Izmjena na temelju pedijatrijskih studija

1. Na temelju relevantnih pedijatrijskih studija primljenih u skladu s člankom 45. stavkom 1. Uredbe (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća⁵² nadležna tijela država članica mogu, nakon savjetovanja s nositeljem nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet, na odgovarajući način izmijeniti nacionalno odobrenje za stavljanje predmetnog lijeka u promet te slijedom toga nositelj odobrenja za stavljanje u promet ažurira sažetak opisa svojstava predmetnog lijeka i uputu o lijeku za predmetni lijek.
2. Aktivnosti na temelju stavka 1. zaključuju se do ... [sedam godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive].
3. Ako je lijek odobren na temelju poglavlja III., na temelju informacija primljenih u skladu s člankom 93. Uredbe (EU) 2026/...⁺, nadležna tijela država članica mogu na odgovarajući način izmijeniti odobrenje za stavljanje predmetnog lijeka u promet te slijedom toga nositelj odobrenja za stavljanje u promet ažurira sažetak opisa svojstava predmetnog lijeka i uputu o lijeku za predmetni lijek.

⁵² Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i o 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj>).

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Države članice razmjenjuju informacije o dostavljenim pedijatrijskim studijama te, ako je primjenjivo, njihovu utjecaju na predmetna nacionalna odobrenja za stavljanje u promet.
5. Agencija koordinira razmjenu informacija iz ovog članka.

Članak 98.

Upućivanje radi zaštite interesa Unije

1. U posebnim slučajevima u kojima je u pitanju interes Unije, države članice ili Komisija predmet upućuju Odboru za lijekove za humanu primjenu prema postupku utvrđenom u člancima 44. i 45. 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 izmjeni odobrenja za stavljanje u promet koja se čini potrebnom. Države članice i Komisija razmatraju sve zahtjeve podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet za pokretanje takvog upućivanja.

Ako je upućivanje rezultat evaluacije podataka povezanih s farmakovigilancijom odobrenog lijeka, predmet se upućuje Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije te se može primijeniti članak 119. stavak 2. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije izdaje preporuku u skladu s postupkom utvrđenim u članku 44. Konačna preporuka dostavlja se Odboru za lijekove za humanu primjenu ili koordinacijskoj skupini, ovisno o slučaju, te se primjenjuje postupak utvrđen u članku 120.

Međutim, ako je ispunjen jedan od kriterija navedenih u članku 118. stavku 1., primjenjuje se postupak utvrđen u člancima 118., 119. i 120.

Predmetna država članica ili Komisija jasno identificiraju pitanje koje se upućuje na razmatranje Odboru za lijekove za humanu primjenu ili Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije 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 za lijekove za humanu primjenu ili Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije sve raspoložive informacije u vezi s dotičnim predmetom.

2. Ako se upućivanje Odboru za lijekove za humanu primjenu ili Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije odnosi na skup lijekova ili terapijski razred, Agencija može ograničiti postupak na određene posebne dijelove odobrenja za stavljanje u promet. U tom slučaju članak 95. primjenjuje se na te lijekove samo ako su bili obuhvaćeni postupcima izdavanja odobrenja za stavljanje u promet 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 terapijskom razredu.

3. Ne dovodeći u pitanje stavak 1., ako su za zaštitu javnog zdravlja potrebne hitne mjere, država članica može u bilo kojoj fazi postupka suspendirati odobrenje za stavljanje u promet i zabraniti primjenu predmetnog lijeka na svojem državnom području do donošenja konačne odluke. Ta država članica o razlozima za svoju 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 potrebno hitno djelovanje, Komisija može u bilo kojoj fazi postupka suspendirati odobrenje za stavljanje u promet i zabraniti primjenu predmetnog lijeka ili poduzeti mjere za minimiziranje rizika do donošenja konačne odluke. Komisija obavješćuje Agenciju i države članice o razlozima za svoju mjeru najkasnije sljedeći radni dan.

Poglavlje IX.

Farmakovigilancija

ODJELJAK 1.

OPĆE ODREDBE

Članak 99.

Farmakovigilancijski sustavi država članica

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

Farmakovigilancijski sustavi država članica upotrebljavaju 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 primjeni lijeka u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet te pri primjeni izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet te na nuspojave u vezi s profesionalnom izloženosti lijeku.

2. Države članice s pomoću svojih farmakovigilancijskih sustava provode znanstvenu evaluaciju svih informacija, razmatraju mogućnosti za minimiziranje i sprečavanje rizika te prema potrebi poduzimaju regulatorne mjere u pogledu odobrenjâ za stavljanje u promet. Provode redovitu reviziju svojih farmakovigilancijskih 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 100.

Odgovornosti država članica u pogledu farmakovigilancijskih 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 evaluaciju prijave sumnji na nuspojave;
 - (d) osiguravaju da su javnosti pravodobno dostupne važne informacije o pitanjima farmakovigilancije u vezi s primjenom pojedinog 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 prijava sumnji na nuspojave, da se poduzmu sve odgovarajuće mjere kako bi se jasno identificirali 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 101.

Delegiranje farmakovigilancijskih zadaća od strane država članica

1. Država članica može bilo koju zadaću koja joj je povjerena prema ovom poglavlju delegirati drugoj državi članici na temelju pisane suglasnosti te druge države članice. Svaka država članica može zastupati najviše još jednu državu članicu.
2. Država članica koja delegira zadaće o tome pisanim putem obavješćuje Komisiju, Agenciju i sve ostale države članice. Država članica koja delegira zadaće i Agencija objavljuju tu informaciju.

Članak 102.

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 99. stavka 1. radi ispunjavanja svojih farmakovigilancijskih zadaća.
2. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet s pomoću svojeg farmakovigilancijskog sustava provode znanstvenu evaluaciju svih informacija, 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 svojih 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 države članice ili Agencije, ovisno o slučaju, stavljaju na raspolaganje glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu;
 - (c) provode sustav upravljanja rizikom za svaki lijek;

- (d) prate ishod mjera za minimiziranje rizika koje su sadržane u planu upravljanja rizikom ili koje su određene kao uvjeti za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na temelju članka 47. stavka 1. točaka od (a) do (g) i točke (i) te članka 48., kao i sve obveze uvedene u skladu s člankom 89. stavkom 1. točkama (a), (b) i (c);
 - (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) mora imati boravište u Uniji i obavljati djelatnost u Uniji te je odgovorna za uspostavu i održavanje farmakovigilancijskog sustava nositelja odobrenja za stavljanje u promet. 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 ili Agencije, ovisno o slučaju, imenuje osobu za kontakt zaduženu za pitanja farmakovigilancije u toj državi članici, koja podnosi izvješće kvalificiranoj osobi iz stavka 4. točke (a).
7. Kako bi se osigurala sigurnost pacijenata, nositelji odobrenja za stavljanje u promet imaju uspostavljene postupke kojima se osigurava kontinuirano ispunjavanje njihovih farmakovigilancijskih zadaća tijekom odgovarajućeg razdoblja nakon povlačenja ili ukidanja odobrenja za stavljanje u promet. To razdoblje odobrava nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, prije povlačenja ili ukidanja odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 103.

Sustav upravljanja rizikom

1. Ne dovodeći u pitanje stavke 2., 3. i 4. ovog članka i odstupajući od članka 102. stavka 4. točke (c), nositelji nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet izdanih prije 21. srpnja 2012. nisu obvezni provoditi sustav upravljanja rizikom za lijek obuhvaćen tim nacionalnim odobrenjima za stavljanje u promet.
2. Nadležno tijelo države članice nositelju nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet može odrediti obvezu provođenja sustava upravljanja rizikom, kako je navedeno u članku 102. stavku 4. točki (c), ako postoji zabrinutost u vezi s rizicima koji mogu utjecati na omjer koristi i rizika odobrenog lijeka. U tom kontekstu nadležno tijelo države članice također obvezuje nositelja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet da dostavi plan upravljanja rizikom za sustav upravljanja rizikom koji namjerava uvesti za predmetni lijek.
3. Obveza iz stavka 2. mora biti propisno obrazložena, priopćena u pisanom obliku i mora sadržavati vremenski okvir za dostavu plana upravljanja rizikom.
4. Nadležno tijelo države članice nositelju nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet pruža mogućnost za dostavljanje pisanih primjedbi na određivanje 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 nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo države članice povlači ili potvrđuje obvezu iz stavka 2. Ako nadležno tijelo države članice potvrdi tu obvezu, odobrenje za stavljanje u promet mijenja se kako bi se u njega uključilo tu obvezu i mjere koje se moraju poduzeti u okviru sustava upravljanja rizikom kao uvjeti za izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet iz članka 47. stavka 1. točke (a).

Članak 104.

Financijska sredstva za farmakovigilancijske aktivnosti

1. Upravljanje financijskim sredstvima za aktivnosti povezane s farmakovigilancijom, vođenjem komunikacijskih mreža i nadzorom tržišta pod stalnom su kontrolom 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 105.

Nacionalni internetski portal za lijekove

1. Svaka država članica uspostavlja i održava nacionalni internetski portal za lijekove povezan s europskim internetskim portalom za lijekove uspostavljenim u skladu s člankom 106. Uredbe (EU) 2026/...⁺. 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 104. Uredbe (EU) 2026/...⁺;
 - (e) informacije o načinu izdavanja lijekova odobrenih na njihovu državnom području;

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(f) informacije o statusu nestašice lijekova iz članka 125. stavka 1. točke (c) i članka 126. Uredbe (EU) 2026/...⁺.

2. Sažeci iz stavka 1. točke (c) prema potrebi sadržavaju opis dodatnih mjera za minimiziranje rizika.

Članak 106.

Objava ocjena

Agencija putem europskog internetskog portala za lijekove objavljuje konačne ocjene, zaključke, preporuke, mišljenja i odluke iz članaka od 111. do 120.

Članak 107.

Javne obavijesti

1. Čim nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava izdati javnu obavijest o pitanjima farmakovigilancije u vezi s primjenom lijeka, a u svakom slučaju u trenutku objavljivanja te javne obavijesti ili prije njezina objavljivanja, obvezan je o tome obavijestiti države članice, Agenciju i Komisiju.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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 među nadležnim tijelima država članica u pogledu obavijesti o sigurnosti i dostavlja vremenski okvir za objavu informacija.
5. Pod koordinacijom Agencije države članice poduzimaju sve razumne napore kako bi se dogovorile o zajedničkoj obavijesti o sigurnosti predmetnog lijeka i vremenskom okviru za njezino širenje. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije na zahtjev Agencije daje savjet o tim obavijestima o sigurnosti.
6. Kada nadležna tijela država članica ili Agencija, ovisno o slučaju, objavljuju informacije iz stavaka 2. i 3., brišu se svi osobni podaci ili podaci poslovno povjerljive prirode, osim ako je njihovo objavljivanje potrebno za zaštitu javnog zdravlja.

ODJELJAK 3.

EVIDENTIRANJE I PRIJAVLJIVANJE SUMNJI NA NUSPOJAVE

Članak 108.

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 u 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 sumnjama na nuspojave koje su se pojavile pri primjeni proizvoda izvan okvira uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.

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 elektroničkim putem ili na bilo koji drugi primjeren način od strane pacijenata, kojima mogu pomagati druge osobe, ili od strane zdravstvenih djelatnika, uključujući prijave zaprimljene u skladu s člankom 109.

3. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet elektroničkim putem dostavljaju informacije o svim sumnjama na ozbiljne nuspojave koje su se pojavile u Uniji i u trećim zemljama u bazu podataka i mrežu za obradu podataka iz članka 103. Uredbe (EU) 2026/...⁺ („baza podataka Eudravigilance”) u roku od 15 dana od dana na koji 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 na koji je dotični nositelj odobrenja za stavljanje u promet saznao za događaj.

Za lijekove koji sadržavaju djelatne tvari na koje se upućuje u popisu medicinske literature koju Agencija prati na temelju članka 108. Uredbe (EU) 2026/...⁺ nositelji odobrenja za stavljanje u promet nisu obvezni u bazu podataka Eudravigilance dostavljati sumnje na nuspojave evidentirane u toj popisanoj medicinskoj literaturi, ali su obvezni pratiti svu ostalu medicinsku literaturu i prijaviti sve sumnje na nuspojave koje su u njoj evidentirane.

4. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet uspostavljaju postupke za prikupljanje točnih i provjerljivih podataka za znanstvenu evaluaciju prijave sumnji na nuspojave. Također prikupljaju informacije pribavljene praćenjem i elektroničkim putem unose ažurirane informacije u bazu podataka Eudravigilance. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne unose ponovno prijave dobivene iz baze podataka Eudravigilance u bazu podataka Eudravigilance, osim ako one sadržavaju dodatne informacije.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet surađuju s nadležnim tijelima država članica i Agencijom u otkrivanju duplikata prijava sumnji na nuspojave.
6. Ovaj se članak primjenjuje *mutatis mutandis* na poduzeća koja isporučuju lijekove koji se upotrebljavaju u skladu s člankom 4. stavkom 1. ili 4.

Članak 109.

Evidentiranje i prijavljivanje sumnji na nuspojave koje provode veleprodajni subjekti

Veleprodajni subjekti koji distribuiraju lijekove u skladu s člankom 165. stavcima od 3. do 6. evidentiraju sve sumnje na nuspojave u pogledu onih lijekova na koje su upozoreni, neovisno o tome jesu li ih spontano prijavili pacijenti ili zdravstveni djelatnici, uključujući sumnje na nuspojave koje su se pojavile pri primjeni lijeka izvan okvira uvjeta odobrenja za stavljanje u promet. Te prijave odmah prosljeđuju nositelju odobrenja za stavljanje u promet koji je nositelj odobrenja za stavljanje u promet u državi članici iz koje se lijek iznosi iz članka 165. stavka 3.

Članak 110.

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 primjenjuju u skladu s člankom 4. stavkom 1. ili 4. Države članice prema potrebi uključuju pacijente i zdravstvene djelatnike u daljnje mjere u vezi sa svim prijavama koje su zaprimile kako bi se uskladile s člankom 100. stavkom 1. točkama (c) i (e).

Države članice osiguravaju da se prijave takvih nuspojava mogu dostavljati putem nacionalnih internetskih portala za lijekove ili na druge načine.

2. U pogledu prijava koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, 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 prijava sumnji na nuspojave.
4. Države članice u roku od 15 dana od primitka prijava sumnji na ozbiljne nuspojave iz stavka 1. elektroničkim putem dostavljaju prijave u bazu podataka Eudravigilance.

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

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet i, u potrebnoj mjeri, podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet putem baze podataka Eudravigilance imaju pristup prijavama navedenima u ovom stavku.

5. Države članice osiguravaju da prijave sumnji na nuspojave koje proizlaze iz pogreške povezane s primjenom lijeka, na koje su upozorene, budu dostavljene elektroničkim putem u bazu podataka Eudravigilance te budu učinjene dostupnima svim tijelima, organizacijama ili institucijama odgovornima za sigurnost pacijenata u predmetnoj državi članici. Također osiguravaju da su tijela odgovorna za lijekove u toj državi članici obaviještena o svim sumnjama na nuspojave na koje je upozoreno bilo koja drugo tijelo u toj državi članici. Te se prijave na odgovarajući način identificiraju u obrascima iz članka 104. Uredbe (EU) 2026/...⁺.
6. Osim ako postoje opravdani razlozi koji proizlaze iz farmakovigilancijskih aktivnosti, države članice nositeljima odobrenja za stavljanje u promet ne određuju dodatne obveze u pogledu prijavljivanja sumnji na nuspojave.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

ODJELJAK 4.
PERIODIČKA IZVJEŠĆA O SIGURNOSTI

Članak 111.

Periodička izvješća o sigurnosti

1. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet Agenciji elektroničkim putem podnose 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 evaluaciju omjera koristi i rizika lijeka;
 - (c) sve podatke o opsegu prodaje lijeka i sve podatke o broju izdanih liječničkih 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. Evaluacija iz stavka 1. prvog podstavka točke (b) temelji se na svim raspoloživim podacima, uključujući podatke iz kliničkih ispitivanja za neodobrene terapijske indikacije i populacije.
3. Agencija stavlja na raspolaganje periodička izvješća o sigurnosti 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 periodičkih izvješća o sigurnosti osnovanog na temelju članka 105. Uredbe (EU) 2026/...⁺.
4. Odstupajući od stavka 1., nositelji odobrenja za stavljanje lijekova u promet iz članka 10. ili 14. obvezni su nadležnom tijelu države članice ili Agenciji, ovisno o slučaju, podnositi periodička izvješća o sigurnosti tih lijekova samo u sljedećim slučajevima:
 - (a) ako je ta obveza utvrđena kao uvjet u odobrenju za stavljanje u promet u skladu s člankom 47. ili člankom 48.; ili
 - (b) ako nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, 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.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Odstupajući od stavka 1., nositelji registracije lijekova za lijekove iz članka 130. ili članka 138. stavka 1. obvezni su podnijeti periodička izvješća o sigurnosti tih lijekova samo kada to od njih zatraži nadležno tijelo države članice na temelju zabrinutosti u pogledu farmakovigilancijskih podataka.

Nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, izvješća o ocjeni periodičkih izvješća o sigurnosti iz prvog podstavka ovog stavka 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 112. stavku 4. i članku 114.

Članak 112.

Učestalost podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti

1. Učestalost podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti iz članka 111. utvrđuje se u odobrenju za stavljanje u promet.

Datumi podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti 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 ovog stavka osim ako se u odobrenju za stavljanje u promet utvrdi druga učestalost ili drugi datumi podnošenja izvješća u skladu sa stavcima 4., 5. i 6.

Periodička izvješća o sigurnosti podnose se odmah nadležnim tijelima država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju, na zahtjev ili u skladu sa sljedećim:

- (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, jednom godišnje tijekom prvih pet godina nakon prvog stavljanja u promet te svake tri godine tijekom sljedećih šest godina, a nakon toga svakih pet godina.
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 provedba jedinstvene ocjene u okviru postupka podjele zadaća u vezi s periodičkim izvješćem o sigurnosti i kako bi se utvrdio referentni datum Unije od kojeg se računaju datumi podnošenja izvješća.

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 predmetnu djelatnu tvar izdano prema centraliziranom postupku predviđenom u članku 3. Uredbe (EU) 2026/...⁺;
- (b) koordinacijska skupina, u slučajevima koji nisu obuhvaćeni točkom (a).

Agencija objavljuje usklađenu učestalost podnošenja izvješća utvrđenu u skladu s ovim stavkom. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet u skladu s time podnose zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. Za potrebe stavka 4. referentni datum Unije za lijekove koji sadržavaju istu djelatnu tvar ili istu kombinaciju djelatnih tvari jedan je od sljedećih:
- (a) datum na koji je u Uniji izdano prvo odobrenje za stavljanje u promet lijeka koji sadržava tu djelatnu tvar ili tu kombinaciju djelatnih tvari;
 - (b) ako datum iz točke (a) nije moguće utvrditi, prvi poznati datum 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 zahtjeve 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 ocjenjivanja;
 - (c) radi postizanja međunarodnog usklađivanja.

Ti se zahtjevi podnose u pisanom obliku i propisno 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 svaku izmjenu referentnih datuma Unije 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 putem europskog internetskog portala za lijekove objavljuje popis referentnih datuma Unije i učestalost podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti.

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

Članak 113.

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 114.

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 112. stavaka 4., 5. i 6., za sve lijekove koji sadržavaju istu djelatnu tvar ili istu kombinaciju djelatnih tvari i za koje su utvrđeni 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 predviđenom u članku 3. Uredbe (EU) 2026/...⁺;
- (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 utvrđenom u članku 3. Uredbe (EU) 2026/...⁺.

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

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

Države članice i nositelj odobrenja za stavljanje u promet mogu u roku od 30 dana od primitka izvješća o ocjeni dostaviti primjedbe Agenciji i državi članici ili izvjestitelju. Ako izvješće uključuje pitanja upućena nositelju odobrenja za stavljanje u promet, nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja odgovore u roku od tih 30 dana.

3. U roku od 15 dana od primitka primjedbi iz stavka 2. drugog podstavka država članica ili izvjestitelj ažuriraju izvješće o ocjeni uzimajući u obzir 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 i njihovo obrazloženje.

Agencija doneseno izvješće o ocjeni i preporuku unosi u registar periodičkih izvješća o sigurnosti uspostavljen na temelju članka 105. Uredbe (EU) 2026/...⁺ te ih prosljeđuje nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Članak 115.

Regulatorne mjere u vezi s periodičkim izvješćima o sigurnosti

Nakon ocjene periodičkih izvješća o sigurnosti iz članka 113. nadležna tijela država članica razmatraju jesu li potrebne mjere u vezi s odobrenjem za stavljanje predmetnog lijeka u promet te prema potrebi zadržavaju, mijenjaju, suspendiraju ili ukidaju odobrenje za stavljanje u promet.

Članak 116.

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 114. 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 predmetnih 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 potvrđuje dogovor i šalje ga nositelju odobrenja za stavljanje u promet i državama članicama. Države članice donose potrebne mjere za zadržavanje, izmjenu, suspenziju ili ukidanje predmetnih odobrenja za stavljanje u promet u skladu s vremenskim planom 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 unutar utvrđenog vremenskog plana za provedbu.

Ako se dogovor ne može postići konsenzusom, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini prosljeđuje se Komisiji, koja primjenjuje postupak utvrđen u članku 45.

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 iz članka 114. stavka 3., koordinacijska skupina tom dogovoru ili stajalištu većine prilaže detaljno objašnjenje znanstvenih razloga za razlike zajedno s preporukom.

3. Ako se u jedinstvenoj ocjeni periodičkih izvješća o sigurnosti u skladu s člankom 114. 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 o ocjeni Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije razmatra izvješće o ocjeni i donosi mišljenje o zadržavanju, izmjeni, suspenziji ili ukidanju predmetnih 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 iz članka 114. stavka 3., Odbor za lijekove za humanu primjenu svojem mišljenju prilaže detaljno objašnjenje znanstvenih razloga za razlike zajedno s preporukom.
5. Na temelju mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu iz stavka 3. Komisija provedbenim aktima:
 - (a) donosi odluku upućenu državama članicama o mjerama koje se moraju 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 45. primjenjuje se na donošenje odluke iz stavka 5. točke (a) ovog članka i na njezinu provedbu od strane država članica.
7. Članak 14. Uredbe (EU) 2026/...⁺ primjenjuje se na odluku iz stavka 5. točke (b) ovog članka. Ako Komisija donese takvu odluku, ona može donijeti i odluku upućenu državama članicama na temelju članka 59. Uredbe (EU) 2026/...⁺.

ODJELJAK 5.

DETEKCIJA SIGNALA

Članak 117.

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 članka 47. stavka 1. točaka od (a) do (g) i točke (i) i iz članka 48. te sve obveze određene u skladu s člankom 89. stavkom 1. točkama (a), (b) i (c);
 - (b) procjenjuju ažuriranja sustava upravljanja rizikom;

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (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 prioritetnost 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 naknadnom postupanju u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet provode se u vremenskom okviru koji je razmjernan 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 od 94. do 98. i od 118. do 120. ove Direktive ili u skladu s člankom 57. Uredbe (EU) 2026/...⁺.
3. Agencija i nadležna tijela država članica te nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavješćuju jedni druge u slučaju novih ili promijenjenih rizika te uočenih promjena u pogledu 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 ili ako se detektiraju promjene u pogledu omjera koristi i rizika.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

ODJELJAK 6.

HITNI POSTUPAK UNIJE

Članak 118.

Pokretanje hitnog postupka Unije

1. Država članica ili Komisija, ovisno o slučaju, na temelju zabrinutosti koja proizlazi iz evaluacije 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 nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavijesti državu članicu ili Komisiju 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 evaluacije podataka iz farmakovigilancijskih aktivnosti, obavještuje 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 njih.

Država članica ili Komisija, ovisno o slučaju, pokreće hitni postupak Unije ako se smatra da je potrebno hitno djelovanje u bilo kojem od slučajeva iz prvog podstavka.

Ako nije pokrenut hitni postupak Unije, kad je riječ lijekovima odobrenima u skladu s poglavljem III. odjeljcima 3. i 4. o predmetu se obavještuje koordinacijsku skupinu.

Članak 98. 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 obavješću iz stavaka 1. i 2. ili je zabrinutost u pogledu sigurnosti zajednička svim lijekovima koji pripadaju istom skupu lijekova ili istom terapijskom razredu.

Ako je predmetni lijek odobren u više država članica, Agencija bez nepotrebne odgode obavješćuje pokretača hitnog postupka Unije iz stavka 2. drugog podstavka o rezultatima provjere te se primjenjuju postupci utvrđeni u člancima 119. i 120. U protivnom zabrinutost u pogledu sigurnosti otklanja predmetna država članica. Agencija ili država članica, ovisno o slučaju, informacije o pokretanju hitnog postupka Unije stavlja na raspolaganje nositeljima odobrenja za stavljanje u promet.

4. Ne dovodeći u pitanje stavke 1. i 2. ovog članka te članke 119. i 120., ako je za zaštitu javnog zdravlja potrebno hitno djelovanje, država članica može suspendirati odobrenje za stavljanje u promet i zabraniti primjenu predmetnog 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 utvrđenog u člancima 119. i 120. 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 izdanim 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 stavaka 1. i 2. mogu se odnositi na pojedinačni lijek ili na skup lijekova ili terapijski razred.

Ako Agencija utvrdi da se zabrinutost u pogledu sigurnosti odnosi i na lijekove koji nisu obuhvaćeni obaviješću iz stavaka 1. i 2. ili da je ta zabrinutost u pogledu sigurnosti zajednička svim lijekovima koji pripadaju istom skupu lijekova ili istom terapijskom razredu, ona 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 lijekova ili tom terapijskom razredu.

7. U trenutku dostavljanja 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 119.

Znanstvena ocjena u okviru hitnog postupka Unije

1. Nakon primitka informacija iz članka 118. stavaka 1. i 2. Agencija putem europskog internetskog portala za lijekove objavljuje pokretanje hitnog postupka Unije. Države članice mogu usporedno s tim objaviti pokretanje hitnog postupka Unije na svojim nacionalnim internetskim portalima za lijekove.

U objavi se navodi predmet upućen Agenciji u skladu s člankom 118. te predmetni lijekovi i, ako je primjenjivo, predmetne 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 118. Izvjestitelj kojeg imenuje Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije u skladu s člankom 159. Uredbe (EU) 2026/...⁺ blisko surađuje s izvjestiteljem kojeg je imenovao Odbor za lijekove za humanu primjenu u skladu s člankom 159. Uredbe (EU) 2026/...⁺ i s referentnom državom članicom za predmetne lijekove.

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 putem europskog internetskog portala za lijekove. Na saslušanju Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije također uzima u obzir terapijski učinak i klinički kontekst lijeka. U najavi se navode modaliteti sudjelovanja.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Agencija uz savjetovanje s dotičnim strankama sastavlja poslovnik o organizaciji i održavanju javnih saslušanja u skladu s člankom 153. stavkom 1. Uredbe (EU) 2026/...⁺.

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 i 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 evaluacija ili mjera na razini Unije;
 - (b) nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi provesti dodatnu evaluaciju podataka i na temelju rezultata te evaluacije poduzeti daljnje mjere;
 - (c) nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi naručiti studiju sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja i provesti naknadnu evaluaciju rezultata te studije;

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (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 podlijevati 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 u sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje ili uputu o lijeku taj tekst trebalo dodati.

Članak 120.

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 118. 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 iz članka 119. stavka 3. razmatra preporuku i zauzima stajalište o zadržavanju, izmjeni, suspenziji, ukidanju ili odbijanju obnove predmetnog 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 predmetnog odobrenja za stavljanje u promet u skladu s vremenskim planom 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, unutar utvrđenog vremenskog plana za provedbu.

Ako se dogovor ne može postići konsenzusom, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini prosljeđuje se Komisiji, koja primjenjuje postupak utvrđen u članku 45.

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 iz članka 119. stavka 3., koordinacijska skupina tom dogovoru ili stajalištu većine prilaže detaljno objašnjenje znanstvenih razloga za razlike zajedno s preporukom.

3. Ako područje primjene postupka, kako je utvrđeno u skladu s člankom 118. 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 iz članka 119. stavka 3. razmatra tu preporuku i donosi mišljenje o zadržavanju, izmjeni, suspenziji, ukidanju ili odbijanju obnove predmetnog odobrenja za stavljanje u promet. Ako je potrebno hitno donošenje mišljenja, 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 iz prvog podstavka ovog stavka razlikuje od preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije iz članka 119. stavka 3., Odbor za lijekove za humanu primjenu svojem mišljenju prilaže detaljno objašnjenje znanstvenih razloga za razlike, zajedno s preporukom.

4. Na temelju mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu iz stavka 3. Komisija provedbenim aktima:
 - (a) donosi odluku upućenu državama članicama o mjerama koje se moraju poduzeti u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet koja su izdale 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 izdanih prema centraliziranom postupku koja su obuhvaćena hitnim postupkom Unije.
5. Članak 45. primjenjuje se na donošenje odluke iz stavka 4. točke (a) ovog članka i na njezinu provedbu od strane država članica.
6. Članak 14. Uredbe (EU) 2026/...⁺ primjenjuje se na odluku iz stavka 4. točke (b) ovog članka. Ako Komisija donese takvu odluku, može također donijeti odluku upućenu državama članicama na temelju članka 59. Uredbe (EU) 2026/...⁺.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

ODJELJAK 7.
NADZOR NEINTERVENCIJSKIH STUDIJA SIGURNOSTI
PRIMJENE LIJEKA NAKON IZDAVANJA ODOBRENJA

Članak 121.

Neintervencijske studije sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja

1. Ovaj odjeljak primjenjuje se na neintervencijske studije sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja koje pokreće, vodi ili financira nositelj odobrenja za stavljanje u promet, dobrovoljno ili na temelju obveza određenih u skladu s člankom 47. ili člankom 89., 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 primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja.
3. Studije se ne smiju provoditi ako se njihovim provođenjem promiče primjena pojedinog lijeka.
4. Plaćanja zdravstvenim djelatnicima za sudjelovanje u neintervencijskim studijama sigurnosti primjene lijeka 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 šalje 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 predmetnog lijeka.

U skladu s člankom 92. sve nove informacije koje bi mogle utjecati na evaluaciju omjera koristi i rizika lijeka dostavljaju se nadležnim tijelima država članica u kojima je lijek odobren.

Obvezom utvrđenom u drugom podstavku ovog stavka ne dovode se u pitanje informacije o rezultatima studija koje nositelj odobrenja za stavljanje u promet stavlja na raspolaganje putem periodičkih izvješća o sigurnosti iz članka 111.

8. Članci od 122. do 125. primjenjuju se isključivo na studije iz stavka 1. ovog članka koje se provode na temelju obveze određene u skladu s člankom 47. ili člankom 89.

Članak 122.

*Dogovor o protokolu za neintervencijsku studiju sigurnosti
primjene 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 89. 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 nacrt protokola iz stavka 1. izdaje:
 - (a) dopis o prihvaćanju nacrt protokola;
 - (b) dopis o prigovoru u kojem se navodi detaljno obrazloženje prigovora ako:
 - i. smatra da se provođenjem studije promiče uporaba pojedinog lijeka;
 - ii. smatra da koncept studije ne ispunjava ciljeve studije; ili
 - (c) dopis kojim obavještuje 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 prihvatanju.

Ako je izdan dopis o prihvatanju nacrtu 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 123.

Ažuriranje protokola za neintervencijsku studiju sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja

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

Članak 124.

Završno izvješće o neintervencijskoj studiji sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja

1. Nakon završetka studije nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja završno izvješće o studiji nadležnom tijelu države članice ili Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ovisno o slučaju, u roku od 12 mjeseci od završetka prikupljanja podataka, osim ako su nadležno tijelo države članice ili Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ovisno o slučaju, odobrili izuzeće u pisanom obliku.
2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet evaluira 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, ovisno o slučaju, elektroničkim putem dostavlja sažetak rezultata studije.

Članak 125.

Preporuke nakon dostave završnog izvješća o neintervencijskoj studiji sigurnosti primjene 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 preporukama se navode sva različita stajališta i razlozi na kojima se temelje.

2. Pri davanju preporuka o izmjeni, suspenziji ili ukidanju nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet u skladu sa stavkom 1. države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini dogovaraju stajalište o predmetu uzimajući u obzir preporuke 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 predmetnog odobrenja za stavljanje u promet u skladu s vremenskim planom 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, unutar utvrđenog vremenskog plana za provedbu.

Dogovor se objavljuje na europskom internetskom portalu za lijekove uspostavljenom u skladu s člankom 106. Uredbe (EU) 2026/...⁺.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Ako se dogovor ne može postići konsenzusom, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini, zajedno s detaljnim opisom pitanja o kojima države članice nisu uspjele postići dogovor, sva iznesena različita stajališta država članica i znanstveni razlozi na kojima se ona temelje prosljeđuju se Komisiji, koja primjenjuje postupak utvrđen u članku 45.
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 iz stavka 1., koordinacijska skupina tom dogovoru ili stajalištu većine prilaže detaljno objašnjenje znanstvenih razloga za razlike, zajedno s preporukom.

ODJELJAK 8.

PROVEDBA, SMJERNICE I IZVJEŠĆIVANJE

Članak 126.

Provedbeni akti povezani s farmakovigilancijskim aktivnostima

1. Kako bi se uskladila provedba farmakovigilancijskih aktivnosti predviđenih u ovoj Direktivi, Komisija donosi provedbene akte u sljedećim područjima za koja su utvrđene farmakovigilancijske aktivnosti u člancima 99., 102., 103., od 108. do 111., 117., 122. i 124. te u točkama 14., 15. i 16. Priloga I. 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 u pogledu praćenja 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 neitervencijskim studijama sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja.

2. Provedbenim aktima iz stavka 1. uzima se u obzir rad na međunarodnom usklađivanju koje se provodi u području farmakovigilancije te se oni prema potrebi revidiraju kako bi se uzeo u obzir tehnički i znanstveni napredak. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 217. stavka 2.

Članak 127.

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 država članica, Agenciju i nositelje odobrenja za stavljanje u promet;
- (b) znanstvene smjernice o studijama djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja.

Članak 128.

Izvješćivanje o farmakovigilancijskim zadaćama

Agencija svake tri godine objavljuje izvješće o farmakovigilancijskim zadaćama koje obavljaju države članice i Agencija. Prvo izvješće objavljuje se do ... [pet godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive].

Poglavlje X.
Homeopatski lijekovi
i tradicionalni biljni lijekovi

ODJELJAK 1.

POSEBNE ODREDBE KOJE SE PRIMJENJUJU NA HOMEOPATSKE LIJEKOVE

Članak 129.

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 130. i 131. ili odobre u skladu s člankom 137. stavkom 1., osim kad su ti homeopatski lijekovi obuhvaćeni registracijom ili odobrenjem izdanim u skladu s nacionalnim zakonodavstvom 31. prosinca 1993. ili prije tog datuma. Kad je riječ o registracijama, poglavlje III. odjeljci 3. i 4. te članak 41. stavci 1., 2. i 3. primjenjuju se *mutatis mutandis*.

2. Države članice za homeopatske lijekove uspostavljaju pojednostavnjeni postupak registracije iz članka 130.

Članak 130.

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 i u nazivu homeopatskog lijeka ili bilo kojim informacijama povezanim s njime nisu navedene posebne terapijske indikacije;
 - (c) stupanj razrjeđenja dovoljan je da jamči sigurnost homeopatskog lijeka.
2. Za potrebe stavka 1. točke (c) homeopatski 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 taj lijek obvezno izdavao na liječnički recept.
3. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 218. radi izmjene stavka 2. ovog članka kako bi se u obzir uzeo znanstveni napredak.

Države članice u trenutku registracije utvrđuju način izdavanja homeopatskog lijeka.

4. Kriteriji i pravila postupka iz članka 1. stavka 9., članka 33., poglavlja III. odjeljka 6. te članaka 194., 198. i 207. primjenjuju se *mutatis mutandis* na pojednostavnjeni postupak registracije homeopatskih lijekova, uz iznimku dokaza o terapijskoj djelotvornosti.

Članak 131.

Uvjeti za podnošenje zahtjeva za pojednostavnjeni postupak registracije

1. Nositelj pojednostavnjene registracije homeopatskog lijeka mora imati poslovni nastan u Uniji.
2. Zahtjev za pojednostavnjeni postupak registracije može obuhvaćati seriju homeopatskih lijekova pripremljenih iz istog homeopatskog izvora ili više njih. Zahtjevu se s ciljem dokazivanja, osobito, farmaceutske kakvoće i homogenosti serija predmetnog homeopatskog lijeka prilaže sljedeće:
 - (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) ako homeopatski lijek sadržava biološke tvari, dokumentacija o mjerama koje su poduzete kako bi se osigurala odsutnost patogena;
- (e) proizvodna dozvola za predmetni homeopatski lijek;
- (f) preslike svih izdanih registracija ili odobrenja za isti homeopatski lijek u drugim državama članicama ili upućivanja na njih kako bi se utvrdile navedene registracije ili odobrenja;
- (g) jedan ili više oglednih primjeraka vanjskog pakiranja i unutarnjeg pakiranja homeopatskog lijeka za koji se traži registracija;
- (h) podaci o stabilnosti i roku valjanosti homeopatskog lijeka;
- (i) ime ili naziv poduzeća i stalna adresa podnositelja zahtjeva i, ako je primjenjivo, proizvođača.

Članak 132.

Primjena decentraliziranog postupka i postupka uzajamnog priznavanja na homeopatske lijekove

1. Članak 41. stavci 4. i 5., članci od 42. do 45. i članak 98. ne primjenjuju se na homeopatske lijekove iz članka 130. stavka 1.
2. Poglavlje III. odjeljci od 3. do 5. ne primjenjuju se na homeopatske lijekove iz članka 137. stavka 1.

Članak 133.

Označivanje homeopatskih lijekova

Homeopatski lijekovi, uz iznimku onih iz članka 130. stavka 1., označuju se u skladu s poglavljem VI., a u označivanju homeopatskih lijekova jasno i čitljivo se naznačuje da su homeopatske prirode.

Članak 134.

Posebni zahtjevi u pogledu označivanja određenih homeopatskih lijekova

1. Osim jasne oznake „homeopatski lijek”, označivanje te, prema potrebi, skraćena uputa o homeopatskim lijekovima iz članka 130. stavka 1. sadržava samo sljedeće informacije:
 - (a) znanstveni naziv jednog ili više homeopatskih izvora iza kojeg se navodi stupanj razrjeđenja, uz korištenje simbola iz farmakopeje u skladu s člankom 5. stavkom 1. točkom 67.;

- (b) ime i adresu nositelja registracije te, prema potrebi, proizvođača;
- (c) način primjene i, prema potrebi, put primjene;
- (d) farmaceutski oblik i sadržaj po težini, volumenu ili broju doza homeopatskog lijeka;
- (e) jasno naznačen datum isteka roka valjanosti (mjesec, godina);
- (f) posebne mjere opreza u vezi s čuvanjem, ako postoje;
- (g) posebno upozorenje za homeopatski lijek, ako je potrebno;
- (h) broj proizvodne serije;
- (i) broj registracije;
- (j) oznaku „homeopatski lijek bez odobrenih terapijskih indikacija”;
- (k) upozorenje kojim se pacijentima savjetuje da pri uzimanju homeopatskog lijeka ne prekidaju liječenje koje je u tijeku, a koje je propisao ili naložio zdravstveni djelatnik;

- (l) za skraćenu uputu o lijeku: datum posljednje revizije te skraćene upute;
- (m) popis pomoćnih tvari koje imaju poznato djelovanje ili poznati učinak i koje su navedene u detaljnim smjernicama objavljenima na temelju članka 80.

U vezi s prvim podstavkom točkom (a), ako se homeopatski lijek sastoji od 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.

Članak 135.

Oglašavanje homeopatskih lijekova

Poglavlje XIII. primjenjuje se na sve homeopatske lijekove, uz iznimku članka 179. stavka 1. koji se ne primjenjuje na homeopatske lijekove iz članka 130. stavka 1. Međutim, za oglašavanje homeopatskih lijekova iz članka 130. stavka 1. smiju se koristiti samo informacije iz članka 134. stavka 1.

Članak 136.

Razmjena informacija o homeopatskim lijekovima

Države članice međusobno razmjenjuju sve informacije potrebne za jamčenje kakvoće i sigurnosti homeopatskih lijekova koji se proizvode i stavljaju u promet u Uniji, a posebno informacije iz članaka 205. i 206.

Članak 137.

Ostali zahtjevi u pogledu homeopatskih lijekova

1. Za homeopatske lijekove osim onih iz članka 130. stavka 1. izdaje se odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 7. i člancima od 10. do 15.
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 130. stavka 1., u skladu s načelima i obilježjima homeopatije kako se prakticira u toj državi članici.

U tom slučaju predmetna država članica obavješćuje Komisiju o posebnim pravilima koja su na snazi.

3. Poglavlje IX. primjenjuje se na homeopatske lijekove, uz iznimku onih iz članka 130. 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 138.

Pojednostavljeni 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 namijenjeni i osmišljeni za uporabu bez nadzora liječnika radi dijagnostike ili radi 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 140. stavku 1. točki (c);
 - (e) postoji dovoljno podataka o tradicionalnoj uporabi biljnog lijeka iz članka 140. stavka 1. točke (c).

Smatra se da su podaci o tradicionalnoj uporabi biljnog 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. Prisutnost vitamina ili minerala dobro poznate sigurnosti u biljnom lijeku ne sprječava prihvatljivost biljnog lijeka za registraciju u skladu sa stavkom 1., pod uvjetom da je djelovanje vitamina ili minerala sporedno u odnosu na djelovanje biljnih djelatnih tvari s obzirom na naznačenu terapijsku indikaciju odnosno naznačene terapijske indikacije.
3. Međutim, ako nadležna tijela država članica ocijene da biljni lijek koji ispunjava uvjete utvrđene u stavku 1. („tradicionalni biljni lijek”) ispunjava kriterije za izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 6. ili za pojednostavnjeni postupak registracije u skladu s člankom 130., odredbe ovog odjeljka ne primjenjuju se.

Članak 139.

Dostava dokumentacije za tradicionalni biljni lijek

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

Članak 140.

Uvjeti za podnošenje zahtjeva za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka

1. Zahtjevu za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka prilaže se sljedeće:
 - (a) podaci i dokumenti:
 - i. iz točaka 1., 2., 3., od 5. do 11. te 16., 17. i 18. Priloga I.;
 - ii. rezultati farmaceutskih ispitivanja iz točke 12. podtočke (a) Priloga I.;
 - iii. sažetak opisa svojstava lijeka, bez farmakoloških svojstava navedenih u Prilogu V., osim ako je to potrebno za sigurnu primjenu lijeka;
 - iv. u slučaju kombinacija iz članka 5. stavka 1. točke 69. ili iz članka 138. stavka 2., informacije iz članka 138. stavka 1. prvog podstavka točke (e) koje se odnose na kombinaciju kao takvu;
 - (b) svako nacionalno odobrenje za stavljanje u promet ili svaka registracija koji su podnositelju zahtjeva izdani u drugoj državi članici ili u trećoj zemlji radi stavljanja biljnog lijeka na tržište i pojedinosti o svim odlukama o odbijanju izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet ili registracije u Uniji ili u trećoj zemlji te razlozi za takve odluke;

- (c) bibliografski ili stručni dokazi da je predmetni biljni lijek ili podudarni proizvod bio u medicinskoj uporabi najmanje 30 godina prije datuma podnošenja zahtjeva, a od toga najmanje 15 godina u Uniji;
- (d) bibliografski pregled podataka o sigurnosti, zajedno s izvješćem stručnjaka te, na dodatni zahtjev nadležnog tijela države članice, podaci potrebni za ocjenu sigurnosti biljnog lijeka.

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

Za potrebe prvog podstavka točke (c) na zahtjev nadležnog tijela države članice u kojoj je podnesen zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka Radna skupina za biljne lijekove iz članka 145. („Radna skupina za biljne lijekove”) sastavlja mišljenje o primjerenosti dokaza dugotrajne uporabe iz prvog podstavka točke (c) biljnog lijeka ili podudarnog proizvoda. Nadležno tijelo države članice dostavlja relevantnu dokumentaciju kojom se potkrepljuje upućivanje.

Za potrebe prvog podstavka točke (d), u slučaju kombinacija, ako pojedinačne djelatne tvari nisu dovoljno poznate, podaci o sigurnosti također se odnose na pojedinačne djelatne tvari.

Prilog II. primjenjuje se *mutatis mutandis* na podatke i dokumente iz prvog podstavka točke (a).

2. Zahtjev u pogledu dokazivanja medicinske uporabe tijekom razdoblja od najmanje 30 godina, utvrđen u stavku 1. prvom podstavku točki (c), ispunjen je čak i ako se stavljanje podudarnog proizvoda 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 podudarnog proizvoda.
3. Ako se podudarni proizvod upotrebljava u Uniji manje od 15 godina, ali je inače prihvatljiv za registraciju kao tradicionalni biljni lijek u skladu sa stavkom 1., nadležno tijelo države članice u kojoj je podnesen zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka upućuje zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka Radnoj skupini za biljne lijekove i dostavlja relevantnu dokumentaciju kojom se potkrepljuje to upućivanje.

Radna skupina za biljne lijekove razmatra jesu li ispunjeni kriteriji za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka iz članka 138. osim razdoblja tradicionalne uporabe. Ako smatra da je to moguće, Radna skupina za biljne lijekove izrađuje biljnu monografiju Unije iz članka 145. stavka 3., koju nadležno tijelo države članice uzima u obzir pri donošenju konačne odluke o zahtjevu za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka.

Članak 141.

*Primjena decentraliziranog postupka izdavanja odobrenja za stavljanje u promet
ili postupka izdavanja odobrenja za stavljanje u promet
uzajamnim priznavanjem na tradicionalne biljne lijekove*

1. Poglavlje III. odjeljci od 3. do 5. primjenjuju se *mutatis mutandis* na registracije tradicionalnog biljnog lijeka izdane u skladu s člankom 138.
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 142.

Odbijanje registracija tradicionalnih biljnih lijekova

1. Registracija tradicionalnog biljnog lijeka odbija se ako zahtjev nije u skladu s člancima 138., 139. ili 140. 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 utvrđene u članku 138.;
 - (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 uvjerljivi na temelju dugotrajne uporabe i iskustva;
 - (e) farmaceutska kakvoća nije na zadovoljavajući način dokazana ili nije dostatna.
2. Nadležna tijela država članica obavješćuju podnositelja zahtjeva za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka, Komisiju i svako nadležno tijelo države članice koje to zatraži o svakoj odluci o odbijanju registracije tradicionalnog biljnog lijeka te o razlozima odbijanja.

Članak 143.

Popis biljnih tvari, biljnih pripravaka i njihovih kombinacija

1. Komisija donosi provedbene akte radi utvrđivanja popisa biljnih tvari, biljnih pripravaka i njihovih kombinacija za uporabu u tradicionalnim biljnim lijekovima, uzimajući u obzir nacrt popisa koji izrađuje Radna skupina za biljne lijekove. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 217. stavka 2. Navedeni popis za svaku biljnu tvar sadržava terapijske indikacije, utvrđenu jačinu i doziranje, put primjene i sve ostale informacije potrebne za sigurnu uporabu biljne tvari kao tradicionalnog biljnog lijeka.

2. Ako se zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka odnosi na biljnu tvar, biljni pripravak ili njihovu kombinaciju s popisa iz stavka 1., nisu potrebni podaci iz članka 140. stavka 1. točaka (b), (c) i (d) i ne primjenjuju se članak 142. stavak 1. točke (c) i (d).
3. Ako se biljna tvar, biljni pripravak ili njihova kombinacija više ne nalaze na popisu iz stavka 1., registracije tradicionalnog biljnog lijeka na temelju stavka 2. za biljne lijekove koji sadržavaju tu tvar ukidaju se, osim ako se u roku od tri mjeseca dostave podaci i dokumenti iz članka 140. stavka 1.

Članak 144.

Ostali zahtjevi za tradicionalne biljne lijekove

1. Članak 1. stavak 5. točke (a) i (b), članak 1. stavak 9., članci od 6. do 9., članci 32., 33., 47., 49., 60., 64., 91., 92., 94., 191., 194., 205., 206., 207. i 209. te poglavlja IV., IX., XI., XII. i XV. ove Direktive kao i Direktiva Komisije (EU) 2017/1572⁵³ primjenjuju se *mutadis mutandis* na registracije tradicionalnog biljnog lijeka izdane na temelju ovog odjeljka.
2. Osim zahtjeva utvrđenih u člancima od 66. do 69., od 73. do 82. i Prilogu IV., svako označivanje i svaka 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

⁵³ Direktiva Komisije (EU) 2017/1572 od 15. rujna 2017. o dopuni Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u pogledu načelâ i smjernica dobre proizvođačke prakse za lijekove za humanu primjenu (SL L 238, 16.9.2017., str. 44., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2017/1572/oj>).

- (b) da se korisnik treba savjetovati s liječnikom ili kvalificiranim zdravstvenim djelatnikom ako se simptomi nastave tijekom uporabe tradicionalnog biljnog lijeka ili ako se pojave nuspojave koje nisu navedene u uputi o lijeku.

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

3. Osim zahtjeva utvrđenih u poglavlju XIII., svako oglašavanje tradicionalnog biljnog lijeka registriranog u skladu s ovim odjeljkom mora sadržavati sljedeću izjavu: „Tradicionalni biljni lijek za uporabu kod navedene terapijske indikacije ili kod više njih isključivo na temelju dugotrajne uporabe”.

Članak 145.

Radna skupina za biljne lijekove

1. Osniva se Radna skupina za biljne lijekove. Ta je radna skupina dio Agencije na temelju članka 148. točke (g) Uredbe (EU) 2026/...⁺ i ima sljedeće nadležnosti:
- (a) u vezi s registracijama tradicionalnog biljnog lijeka:
- i. obavljanje zadaća koje proizlaze iz članka 140. stavaka 1. i 3.;
 - ii. izrada nacrtu popisa biljnih tvari, biljnih pripravaka i njihovih kombinacija iz članka 143. stavka 1.;

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- iii. izrada biljnih monografija Unije za tradicionalne biljne lijekove iz stavka 3. ovog članka;
- (b) u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet biljnih lijekova, izrada biljnih monografija Unije za biljne lijekove iz stavka 3. ovog članka;
- (c) u vezi s upućivanjem Agenciji na temelju poglavlja III. odjeljka 5. ili članka 98. u pogledu tradicionalnih biljnih lijekova iz članka 138., obavljanje zadaća utvrđenih u članku 44.;
- (d) ako se pitanje koje se odnosi na lijekove koji sadržavaju biljne tvari ili biljne pripravke, osim tradicionalnih biljnih lijekova, upućuje Agenciji na temelju poglavlja III. odjeljka 5. ili članka 98., 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 151. stavkom 10. točkom (e) Uredbe (EU) 2026/...⁺.

- 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.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

Članove Radne skupine za biljne lijekove mogu pratiti stručnjaci za konkretna znanstvena ili tehnička područja.

3. Radna skupina za biljne lijekove izrađuje biljne monografije Unije za biljne lijekove u vezi sa zahtjevima podnesenima u skladu s člankom 14. 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 je li potrebno na odgovarajući način izmijeniti dokumentaciju o registraciji. Nositelj registracije tradicionalnog biljnog lijeka o svakoj takvoj izmjeni obavješćuje nadležno tijelo predmetne države članice.

Biljne monografije se objavljuju.

4. Članak 153. stavci 3., 4. i 5. Uredbe (EU) 2026/...⁺ primjenjuju se *mutatis mutandis* na Radnu skupinu za biljne lijekove.
5. Radna skupina za biljne lijekove izrađuje svoj poslovník.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Poglavlje XI.

Proizvodnja i uvoz

ODJELJAK 1.

PROIZVODNJA I UVOZ LIJEKOVA

Članak 146.

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 potrebna je i ako su proizvedeni lijekovi namijenjeni izvozu.
2. Proizvodna dozvola iz stavka 1. potrebna je i za cjelokupni proces i za pojedinačne dijelove procesa proizvodnje lijekova, među ostalim za razne postupke dijeljenja ili pakiranja u pakiranja različite vrste i veličine.

Proizvodna dozvola primjenjuje se samo na kategorije lijekova, farmaceutske oblike, proizvodne postupke i prostore navedene u zahtjevu.

3. Odstupajući od stavka 2., proizvodna dozvola nije potrebna za sljedeće:
- (a) pripremu, dijeljenje, izmjene pakiranja ili vrste ili veličine pakiranja ako te postupke provode, isključivo za opskrbu u maloprodaji, ljekarnici u ljekarnama ili osobe koje su u državama članicama zakonski ovlaštene za provedbu tih postupaka; ili
 - (b) proizvodne aktivnosti, uključujući ispitivanja koja provode decentralizirani pogoni, u skladu s člankom 29. i člankom 152., pod odgovornošću kvalificirane osobe središnjeg pogona iz članka 155.
4. Proizvodna dozvola potrebna je i za uvoz lijekova koji u državu članicu dolaze iz trećih zemalja.
- Ovo poglavlje, članak 198. stavak 5. i članak 201. primjenjuju se na uvoz lijekova iz trećih zemalja.
5. Države članice unose informacije o proizvodnim dozvolama u bazu podataka Unije iz članka 191. stavka 15.

Članak 147.

Zahtjev za izdavanje proizvodne dozvole

1. Kako bi dobio proizvodnu dozvolu, podnositelj zahtjeva elektroničkim putem podnosi zahtjev nadležnom tijelu predmetne države članice. Države članice mogu do ... [sedam godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive] dopustiti da se zahtjevi podnose u papirnatom obliku.

Zahtjev za izdavanje proizvodne dozvole sadržava sljedeće podatke:

- (a) ime podnositelja zahtjeva ili naziv poduzeća podnositelja zahtjeva i stalnu adresu;
- (b) lijekove i farmaceutske oblike koji će se proizvoditi ili uvoziti i proizvodne postupke koji će se obavljati te mjesto na kojem će se djelatnosti odvijati;
- (c) dokaz da podnositelj zahtjeva za potrebe navedene u točki (b) ima na raspolaganju dostatan i odgovarajući prostor, tehničku opremu i mogućnosti za kontrolu u skladu s pravnim zahtjevima koje je predmetna država članica utvrdila u pogledu proizvodnje lijekova, uključujući skladištenje i kontrolu, u skladu s ovom Direktivom;
- (d) dokaz da podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju usluge najmanje jedne kvalificirane osobe u smislu članka 155.

2. U slučaju zahtjeva za izdavanje proizvodne dozvole za središnji pogon koja je odgovorna za nadzor nad decentraliziranom proizvodnjom, zahtjev uključuje i sljedeće:
 - (a) opis svih lijekova koji se podvrgavaju fazama proizvodnje u decentraliziranim pogonima, uključujući aktivnosti proizvodnje, uključujući ispitivanja, koje u vezi s tim lijekovima treba provesti u decentraliziranim pogonima;
 - (b) dokaz da podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju odgovarajuće postupke i resurse za nadzor nad decentraliziranim pogonima u skladu s člankom 151. stavkom 1. prvim podstavkom točkom (e);
 - (c) za svaki decentralizirani pogon u trenutku podnošenja zahtjeva, pisanu potvrdu kvalificirane osobe iz članka 155. da je podnositelj zahtjeva provođenjem revizije provjerio svoju usklađenost s načelima dobre proizvođačke prakse iz članka 163.
3. Podnositelj zahtjeva elektroničkim putem dostavlja podatke kao potporu svojem zahtjevu. Države članice mogu do ... [sedam godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive] dopustiti mogućnost podnošenja podataka u papirnatom obliku.

Članak 148.

Izdavanje proizvodne dozvole

1. Nadležno tijelo države članice provodi inspekciju kako bi potvrdilo točnost podataka iz zahtjeva podnesenog u skladu s člankom 147.

Ako se potvrdi točnost podataka u skladu s prvim podstavkom ili u svakom slučaju najkasnije 90 dana od primitka zahtjeva podnesenog u skladu s člankom 147., nadležno tijelo države članice izdaje ili odbija izdati proizvodnu dozvolu.

Odstupajući od drugog podstavka, inspekcija se u opravdanim slučajevima može provesti nakon izdavanja proizvodne dozvole.

2. Kako bi se osiguralo propisno dostavljanje podataka iz članka 147., nadležno tijelo države članice može izdati proizvodnu dozvolu pod određenim uvjetima.

Članak 149.

Izmjene proizvodne dozvole

Ako nositelj proizvodne dozvole zatraži izmjenu bilo kojeg od podataka iz članka 147. stavka 1. drugog podstavka i članka 147. stavka 2. točaka (a) i (b), nadležno tijelo države članice donosi odluku o zatraženoj izmjeni proizvodne dozvole najkasnije 30 dana od takvog zahtjeva. U iznimnim slučajevima taj se rok može produljiti na 90 dana.

Članak 150.

Zahtjev za dodatne informacije

Nadležno tijelo države članice može od podnositelja zahtjeva zahtijevati da dostavi dodatne informacije o podacima dostavljenima na temelju članka 147. i o kvalificiranoj osobi iz članka 155.

Ako nadležno tijelo države članice zatraži dodatne informacije na temelju prvog podstavka, rokovi iz članka 148. stavka 1. drugog podstavka i članka 149. suspendiraju se do dostave dodatnih informacija.

Članak 151.

Obveze nositelja proizvodne dozvole

1. Države članice osiguravaju da nositelji proizvodne dozvole:
 - (a) imaju na raspolaganju usluge osoblja koje ispunjava pravne zahtjeve koji postoje u državi članici i u pogledu proizvodnje i pogledu kontrola;
 - (b) zbrinjavaju lijekove isključivo u skladu sa nacionalnim zakonodavstvom država članica;
 - (c) prethodno obavješćuju nadležno tijelo države članice o svim izmjenama podataka dostavljenih na temelju članka 147. koje žele izvršiti;
 - (d) nadležnom tijelu države članice u svakom trenutku omogućuju pristup svojim prostorima;

- (e) kvalificiranim osobama iz članka 155. omogućuju izvršavanje njihovih zadaća, također u decentraliziranim pogonima ako je to primjenjivo, primjerice tako da im stave na raspolaganje sve potrebne resurse i osiguraju pristup prostorima, što uključuje relevantne elektroničke sustave i dokumentaciju decentraliziranog pogona odnosno decentraliziranih pogona;
- (f) u svim relevantnim pogonima i u svakom trenutku poštuju načela dobre proizvođačke prakse za lijekove iz članka 163.;
- (g) upotrebljavaju samo djelatne tvari proizvedene u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse za djelatne tvari iz članka 163. i distribuirane u skladu s načelima dobre distribucijske prakse za djelatne tvari iz članka 163.;
- (h) odmah obavješćuju 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) provjeravaju jesu li proizvođači, uvoznici ili distributeri od kojih nabavljaju djelatne tvari registrirani pri nadležnom tijelu države članice u kojoj imaju poslovni nastan; i
- (j) provjeravaju 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 je kvalificirana osoba iz članka 155. neočekivano zamijenjena.

Za potrebe prvog podstavka točaka (f) i (g) nositelji proizvodne dozvole provjeravaju usklađenost proizvođača ili distributera djelatnih tvari s načelima dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse iz članka 163. provođenjem redovitih revizija u proizvodnim pogonima proizvođača djelatnih tvari odnosno pogonima za distribuciju distributera djelatnih tvari. Nositelji proizvodne dozvole tu usklađenost provjeravaju 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 tako da na temelju formalizirane procjene rizika iz članka 164. utvrđuje odgovarajuću dobru proizvođačku praksu.
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 stavcima 1. i 2.

Članak 152.

Registracija i nadzor decentraliziranih pogona

1. Nositelj proizvodne dozvole za središnji pogon registrira sve svoje decentralizirane pogone u skladu s ovim člankom.

2. Nositelj proizvodne dozvole za središnji pogon zahtijeva od nadležnog tijela države članice u kojoj se decentralizirani pogon nalazi da registrira decentralizirani pogon.
3. Za potrebe stavka 2. nositelj proizvodne dozvole za središnji pogon dostavlja obrazac za registraciju koji sadržava sljedeće informacije:
 - (a) ime ili naziv poduzeća i adresu decentraliziranog pogona, dokaz o poslovnom nastanu u Uniji te ime i podatke za kontakt osobe koja je određena kao osoba za kontakt na lokalnoj razini za decentralizirani pogon i pisanu potvrdu decentraliziranog pogona da podržava zahtjev za registraciju;
 - (b) farmaceutske oblike i lijekove koji su podvrgnuti aktivnostima proizvodnje, među ostalim ispitivanju, u decentraliziranom pogonu, aktivnosti proizvodnje, među ostalim testiranje, koje treba provesti za te lijekove i, prema potrebi, upućivanje na relevantno odobrenje za stavljanje u promet ili relevantni zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet iz članka 29.;
 - (c) podatke o prostorima decentraliziranog pogona i tehničkoj opremi za provedbu relevantnih aktivnosti;
 - (d) upućivanje na proizvodnu dozvolu za središnji pogon;

- (e) pisanu potvrdu kvalificirane osobe iz članka 155. da je nositelj proizvodne dozvole za lijek provjerio usklađenost decentraliziranog pogona s načelima dobre proizvođačke prakse iz članka 163. provođenjem revizija i, na zahtjev nadležnog tijela države članice u kojoj se nalazi decentralizirani pogon, najnovije izvješće o reviziji za predmetni decentralizirani pogon;
 - (f) dokaz da su u središnjem pogonu dostupni odgovarajući resursi kako bi kvalificirana osoba iz članka 155. mogla obavljati zadaće iz članka 157. stavka 4. u pogledu nadzora nad decentraliziranim pogonom.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da se sve aktivnosti u središnjim i decentraliziranim pogonima provode u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse iz članaka 163. i 164. te odobrenjem za stavljanje u promet iz članka 29.
5. Nositelj proizvodne dozvole za središnji pogon smije započeti s obavljanjem aktivnosti u decentraliziranom pogonu tek kad je primjena decentralizirane proizvodnje odobrena na temelju članka 29. stavka 1. i nositelj odobrenja za stavljanje u promet provjerio da je:
- (a) odgovarajući središnji pogon odobrilo nadležno tijelo države članice u kojoj se on nalazi;

- (b) decentralizirani pogon registriralo nadležno tijelo države članice u kojoj se on nalazi;
i
 - (c) nadležno tijelo države članice u kojoj se nalazi središnji pogon u bazi podataka Unije iz članka 191. stavka 15. uspostavilo vezu između registracije decentraliziranog pogona i proizvodne dozvole za odgovarajući središnji pogon.
6. Nadležno tijelo države članice u kojoj se nalazi decentralizirani pogon nadzire, u skladu s člankom 191., aktivnosti proizvodnje, među ostalim ispitivanja, koje se provode u decentraliziranom pogonu.
 7. Registracija decentraliziranog pogona uključuje, ako je primjenjivo, registraciju tog pogona kao proizvodnog pogona za djelatnu tvar koja je sastojak lijeka koji se u tom pogonu proizvodi.
 8. Ako proizvodne aktivnosti u decentraliziranom pogonu uključuju faze koje se odnose na proizvodnju djelatne tvari lijeka koji je podvrgnut decentraliziranoj proizvodnji, te se faze uvrstavaju u informacije koje se dostavljaju na temelju stavka 3. točaka (b), (c), (e) i (f).

9. Nadležno tijelo države članice koje nadzire decentralizirani pogon u skladu sa stavkom 6. ovog članka može provesti inspekciju iz članka 191. stavka 1. drugog podstavka točke (a). U takvim slučajevima to nadležno tijelo surađuje s nadležnim tijelom države članice koje nadzire središnji pogon. Ako rezultati inspekcije pokažu da podnositelj zahtjeva ne poštuje načela dobre proizvođačke prakse iz članka 163., nadležno tijelo države članice koje nadzire decentralizirani pogon ne registrira taj subjekt u bazi podataka Unije iz članka 191. stavka 15. ili, ako je taj subjekt već registriran u bazi podataka Unije iz članka 191. stavka 15., briše ga iz te baze podataka.
10. Nadležno tijelo države članice koje nadzire decentralizirani pogon u skladu sa stavkom 6. surađuje s relevantnim tijelima odgovornima za nadzor aktivnosti proizvodnje, među ostalim ispitivanja, na temelju drugih akata Unije u pogledu lijekova koji su proizvedeni u decentraliziranom pogonu i čije ispitivanje ili proizvodnja uključuju upotrebu sirovina, lijekova uređenih drugim relevantnim pravom Unije ili lijekova namijenjenih kombiniranju s medicinskim proizvodima ili *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima.

Ako se određene aktivnosti proizvodnje, među ostalim aktivnosti ispitivanja, provode u vezi s lijekovima koji sadržavaju tvar ljudskog podrijetla, sastoje se od tvari ljudskog podrijetla ili su dobiveni iz tvari ljudskog podrijetla, i za koje se određene aktivnosti proizvodnje, među ostalim aktivnosti ispitivanja, provode u decentraliziranom pogonu koji je također odobren na temelju Uredbe (EU) 2024/1938, suradnja iz prvog podstavka uključuje razmjenu informacija o svim mjerama u vezi s decentraliziranim pogonom koje su predmetna nadležna tijela poduzela u izvršavanju svojih odgovornosti.

Nadležna tijela država članica koja nadziru središnje i decentralizirane pogone surađuju i razmjenjuju informacije u pogledu proizvodne dozvole za središnji pogon, registracije decentraliziranih pogona i nadzora nad njima.

11. Prema potrebi nadležna tijela država članica koja nadziru središnje i decentralizirane pogone surađuju i razmjenjuju informacije s Agencijom ili s nadležnim tijelom države članice koje nadzire odobrenje za stavljanje u promet. Ako otkriju bilo kakav nedostatak u središnjim ili decentraliziranim pogonima koji bi mogao utjecati na kakvoću ili sigurnost predmetnog lijeka, o tome bez nepotrebne odgode obavješćuju relevantna nadležna tijela država članica ili Agenciju, ovisno o slučaju.
12. Ako nastane situacija koja utječe na kakvoću ili sigurnost lijekova koji se proizvode ili ispituju u decentraliziranom pogonu, nositelj odobrenja za stavljanje u promet i kvalificirana osoba u središnjem pogonu bez nepotrebne odgode obavješćuju nadležna tijela država članica koja nadziru središnje i decentralizirane pogone te nadležno tijelo države članice koje nadzire odobrenje za stavljanje u promet ili Agenciju, ovisno o slučaju, koji poduzimaju odgovarajuće mjere.
13. Nadležno tijelo države članice koje nadzire decentralizirani pogon može suspendirati ili opozvati registraciju decentraliziranog pogona, u potpunosti ili djelomično, ovisno o slučaju, ako uvjeti utvrđeni u stavcima od 2. do 7. ovog članka više nisu ispunjeni. U tom slučaju nadležno tijelo bez nepotrebne odgode obavješćuje sva nadležna tijela iz stavka 11. i u bazu podataka Unije iz članka 191. stavka 15. unosi informacije o suspenziji ili opozivu.

Članak 153.

Uvjeti povezani sa sigurnosnim oznakama

1. Sigurnosne oznake iz točke (p) Priloga IV. ne smiju se uklanjati ni prekrivati, ni posve ni djelomično, osim ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:
 - (a) nositelj proizvodne dozvole prethodno je utvrdio da je predmetni lijek autentičan i da njime nije manipulirano;
 - (b) nositelj proizvodne dozvole usklađen je s Prilogom IV. tako što je te sigurnosne oznake, bez otvaranja unutarnjeg pakiranja, zamijenio jednakovrijednim sigurnosnim oznakama;
 - (c) zamjena sigurnosnih oznaka provedena je u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse za lijekove iz članka 163.; i
 - (d) zamjena sigurnosnih oznaka podliježe nadzoru nadležnog tijela države članice.

Za potrebe točke (b) sigurnosne oznake smatraju se jednakovrijednima izvornim sigurnosnim oznakama:

- (a) ako su usklađene sa zahtjevima utvrđenima u delegiranim aktima donesenima na temelju članka 70. stavka 2.; i

- (b) ako se tim sigurnosnim oznakama jednako djelotvorno omogućuje identifikacija lijeka, provjera autentičnosti lijeka te osiguravaju dokazi o manipuliranju lijekom.
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 utvrđenima u Direktivi (EU) 2024/2853.

Članak 154.

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 na tržištu Unije lijekova koji se unose u Uniju, ali nisu namijenjeni stavljanju u promet u Uniji ako postoje dovoljni razlozi za sumnju da su ti lijekovi krivotvoreni.
2. Države članice priopćuju javne informacije o mjerama koje su poduzele radi sprečavanja i suzbijanja krivotvorenja lijekova, među ostalim o mjerama izvršenja. U tu svrhu uključuju organizacije pacijenata i potrošača te, prema potrebi, tijela za izvršavanje zakonodavstva iz država članica.

3. Kako bi se utvrdile potrebne mjere iz stavka 1. ovog članka, Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 218. radi dopune stavka 1. ovog članka utvrđivanjem kriterija koje treba razmotriti i provjera koje treba provesti pri procjeni mogućeg krivotvorenja lijekova koji se unose u Uniju, ali nisu namijenjeni stavljanju u promet.

Članak 155.

Dostupnost kvalificirane osobe

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da nositelj proizvodne dozvole stalno i kontinuirano ima na raspolaganju usluge najmanje jedne kvalificirane osobe, u skladu s uvjetima utvrđenima u članku 156., koja boravi u Uniji i obavlja djelatnost u Uniji i koja je osobito odgovorna za izvršavanje zadaća navedenih u članku 157.
2. Nositelj proizvodne dozvole koji je fizička osoba i osobno ispunjava uvjete u pogledu kvalifikacija utvrđene u Prilogu III. može preuzeti odgovornost iz stavka 1.
3. Ako se proizvodna dozvola izdaje za središnji pogon naveden u zahtjevu na temelju članka 148., kvalificirana osoba iz stavka 1. ovog članka odgovorna je i za izvršavanje zadaća navedenih u članku 157. stavku 4. u pogledu decentraliziranih pogona. U tu svrhu dostupni resursi za usluge iz stavka 1. ovog članka u središnjem pogonu moraju biti razmjerni broju decentraliziranih pogona i aktivnostima koje se provode u tim pogonima.

Članak 156.

Kvalifikacije kvalificirane osobe

1. Države članice osiguravaju da kvalificirana osoba iz članka 155. ispunjava uvjete u pogledu kvalifikacija utvrđene u Prilogu III.
2. Nositelj proizvodne dozvole i kvalificirana osoba osiguravaju da praktično iskustvo koje je kvalificirana osoba stekla odgovara vrstama lijekova koje treba certificirati.
3. Nadležno tijelo države članice može utvrditi odgovarajuće administrativne postupke za provjeru ispunjava li kvalificirana osoba iz članka 155. uvjete utvrđene u Prilogu III.

Članak 157.

Odgovornosti kvalificirane osobe

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da je kvalificirana osoba iz članka 155., ne dovodeći u pitanje njezin odnos s nositeljem proizvodne dozvole, podložno postupcima iz članka 158., odgovorna za osiguravanje sljedećeg:
 - (a) u slučaju lijekova koji se proizvode u predmetnoj državi članici, da je svaka proizvodna serija lijekova proizvedena i provjerena u skladu s važećim zakonima u toj državi članici i u skladu sa zahtjevima odobrenja za stavljanje u promet;

- (b) u slučaju lijekova koji se uvoze iz trećih zemalja, neovisno o tome jesu li proizvedeni u Uniji, da je svaka proizvodna serija u državi članici podvrgnuta potpunoj kvalitativnoj analizi, kvantitativnoj analizi barem svih djelatnih tvari, kao i svim drugim ispitivanjima ili provjerama potrebnima za osiguravanje kakvoće lijekova u skladu sa zahtjevima odobrenja za stavljanje u promet.

Kvalificirana osoba iz članka 155. u slučaju lijekova namijenjenih stavljanju u promet u Uniji osigurava da su na pakiranje stavljene sigurnosne oznake iz točke (p) Priloga IV.

Serije lijekova koje su u jednoj državi članici podvrgnute kontrolama iz prvog podstavka točke (b) izuzete su od tih kontrola ako se stavljaju u promet u drugoj državi članici te 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 aranžmane sa zemljom izvoznicom kako bi se osiguralo da proizvođač primjenjuje standarde dobre proizvođačke prakse koji su barem jednakovrijedni onima koje je utvrdila 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 jednakovrijednom formatu predviđenom u tu svrhu potvrđuje da je svaka proizvodna serija u skladu s odredbama ovog članka; taj registar ili jednakovrijedni format ažurira se tijekom provođenja aktivnosti i ostaje dostupan nadležnom tijelu države članice tijekom razdoblja utvrđenog u nacionalnom pravu predmetne države članice, a u svakom slučaju najmanje pet godina.
4. Za potrebe članka 155. stavka 3. kvalificirana osoba također:
- (a) nadzire aktivnosti proizvodnje, među ostalim ispitivanje, koje se provode u decentraliziranim pogonima kako bi osigurala da su u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse iz članka 163. i odobrenjem za stavljanje u promet;
 - (b) provodi redovite revizije, uključujući periodične posjete na licu mjesta, u decentraliziranim pogonima i dostavlja pisanu potvrdu da je nositelj proizvodne dozvole za središnji pogon provjerio usklađenost decentraliziranog pogona s načelima dobre proizvođačke prakse iz članka 163.;
 - (c) svake godine nadležnom tijelu države članice u kojoj se nalazi decentralizirani pogon dostavlja popis promjena do kojih je došlo u pogledu informacija dostavljenih u obrascu za registraciju podnesenom na temelju članka 152. stavka 3.

O svim promjenama koje mogu utjecati na kakvoću ili sigurnost lijekova koji se proizvode ili ispituju u decentraliziranom pogonu mora se odmah obavijestiti.

Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranog akta u skladu s člankom 218. radi dopune prvog podstavka točke (c) utvrđivanjem obavijesti koju dostavlja kvalificirana osoba.

Članak 158.

Profesionalni kodeks ponašanja

1. Države članice osiguravaju da se zadaće kvalificiranih osoba iz članka 155. ispunjavaju, i to putem odgovarajućih upravnih mjera ili tako da za te osobe propišu profesionalni kodeks ponašanja.
2. Države članice mogu predvidjeti privremenu suspenziju kvalificirane osobe iz članka 155. nakon što se protiv nje pokrene upravni postupak ili stegovni postupak zbog neizvršavanja njezinih zadaća utvrđenih u članku 157. Suspenzija kvalificirane osobe primjenjuje se na sve predmetne proizvodne dozvole.
3. U slučaju decentralizirane proizvodnje, nadležna tijela država članica koja nadziru središnji pogon i decentralizirane pogone, ako se razlikuju, surađuju u provedbi mjera iz stavaka 1. i 2.

Članak 159.

Potvrde za lijek namijenjen izvozu

1. Na zahtjev proizvođača, izvoznika ili nadležnih tijela treće zemlje uvoznice nadležno tijelo države članice izdaje potvrdu za izvoz kojom se potvrđuje da proizvođač lijekova ima proizvodnu dozvolu ili upućuje na proizvodnu dozvolu i potvrdu o usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom koje su dostupne u bazi podataka Unije iz članka 191. stavka 15.
1. Za potrebe stavka 1., ako proizvođač nema odobrenje za stavljanje u promet, nadležnom tijelu države članice odgovornom za izdavanje potvrde iz stavka 1. dostavlja izjavu u kojoj objašnjava zašto nema odobrenje za stavljanje u promet.
3. Na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet ili podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, izdaje potvrdu za lijek u skladu s primjenjivim administrativnim aranžmanima Svjetske zdravstvene organizacije.
4. Za potrebe stavka 3. ovog članka nadležno tijelo države članice ili Agencija, ovisno o slučaju, za lijekove namijenjene izvozu koji su već odobreni na državnom području predmetne države članice dostavlja sažetak opisa svojstava lijeka koji su odobrili u skladu s člankom 46. ili, prema potrebi, upućuju na sažetak opisa svojstava lijeka koji su objavili.

ODJELJAK 2.

PROIZVODNJA, UVOZ I DISTRIBUCIJA DJELATNIH TVARI

Članak 160.

Registracija uvoznika, proizvođača i distributera djelatnih stvari

1. Uvoznici, proizvođači i distributeri djelatnih stvari koji imaju poslovni nastan u Uniji registriraju svoju djelatnost pri nadležnom tijelu države članice u kojoj imaju poslovni nastan.
2. Uvoznici, proizvođači i distributeri djelatnih stvari iz stavka 1. podnose zahtjev za registraciju dostavljanjem obrasca za registraciju elektroničkim putem nadležnom tijelu države članice najmanje 60 dana prije namjeravanog početka svoje djelatnosti. Države članice mogu do ... [sedam godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive] dopustiti mogućnost dostavljanja obrazaca za registraciju u papirnatom obliku.
2. Obrazac za registraciju sadržava barem sljedeće informacije:
 - (a) ime ili naziv poduzeća i stalnu adresu;
 - (b) djelatne stvari koje se uvoze, proizvode ili distribuiraju;
 - (c) podatke o prostorima i tehničkoj opremi za obavljanje 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 za registraciju da će se provesti inspekcija, djelatnost ne smije započeti prije nego što nadležno tijelo države članice obavijesti podnositelja zahtjeva za registraciju 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 za registraciju da će se provesti inspekcija, podnositelj zahtjeva može započeti s obavljanjem djelatnosti.
5. Ako rezultati inspekcije provedene u skladu sa stavkom 4. ovog članka pokažu da podnositelj zahtjeva za registraciju ne poštuje načelo dobre proizvođačke prakse ili načelo dobre distribucijske prakse za djelatne tvari iz članka 163., nadležno tijelo ne registrira taj subjekt u bazi podataka Unije iz članka 191. stavka 15.
6. Uvoznici, proizvođači i distributeri djelatnih tvari iz stavka 1. svake godine elektroničkim putem dostavljaju nadležnom tijelu države članice popis promjena do kojih je došlo u pogledu informacija dostavljenih u obrascu za registraciju iz stavka 3. O svim promjenama koje mogu utjecati na kakvoću ili sigurnost djelatnih tvari koje se proizvode, uvoze ili distribuiraju mora se odmah obavijestiti.
7. Nadležno tijelo države članice unosi informacije dostavljene u skladu sa stavkom 3. ovog članka u bazu podataka Unije iz članka 191. stavka 15.

8. Nadležno tijelo države članice može suspendirati ili opozvati registraciju subjekta, u potpunosti ili djelomično, ovisno o slučaju, ako uvjeti utvrđeni u stavku 3. ovog članka i u članku 161. više nisu ispunjeni. U tom slučaju nadležno tijelo države članice bez nepotrebne odgode obavješćuje nadležna tijela drugih država članica i Agenciju i u bazu podataka Unije iz članka 191. stavka 15. unosi informacije o suspenziji ili opozivu.

Članak 161.

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, među ostalim djelatnih tvari namijenjenih izvozu, usklađeni s načelima dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse za djelatne tvari iz članka 163.
2. Djelatne tvari smiju se uvoziti samo ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:
 - (a) djelatne tvari proizvedene su u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse koja su barem jednakovrijedna onima iz članka 163.; 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 proizvodni pogon u kojem se proizvodi djelatna tvar koja se izvozi barem jednakovrijedna onima iz članka 163.;

- ii. da predmetni proizvodni pogon 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 barem jednakovrijedna onoj u Uniji; i
 - iii. ako se utvrdi neusklađenost, da treća zemlja izvoznica Uniji bez nepotrebne odgode dostavlja informacije o toj neusklađenosti.
3. Uvjeti utvrđeni u stavku 2. točki (b) ovog članka ne primjenjuju se ako je zemlja izvoznica uvrštena na popis iz članka 162. stavka 2.
4. Bilo koje nadležno tijelo države članice može odobriti izuzeće od uvjeta utvrđenih u stavku 2. točki (b) ovog članka na razdoblje koje ne prelazi rok valjanosti potvrde o usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom izdane u skladu s člankom 191. stavkom 13. ako su nadležno tijelo države članice ili Agencija proveli inspekciju nad pogonom u kojem se proizvodi djelatna tvar namijenjena izvozu te je utvrđeno da je on u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse iz članka 163.

Članak 162.

Djelatne tvari uvezene iz trećih zemalja

1. Komisija na zahtjev treće zemlje procjenjuje osiguravaju li regulatorni okvir te treće zemlje koji se primjenjuje na djelatne tvari koje se izvoze u Uniju i odgovarajuće kontrolne aktivnosti i aktivnosti izvršavanja razinu zaštite javnog zdravlja jednakovrijednu onoj u Uniji.

Procjena se provodi u obliku preispitivanja relevantne dokumentacije koja se podnosi elektroničkim putem i, osim ako su uspostavljeni aranžmani iz članka 157. stavka 2. koji obuhvaćaju to područje aktivnosti, uključuje preispitivanje regulatornog sustava treće zemlje na licu mjesta i, prema potrebi, promatranu inspekciju jedne ili više proizvodnih pogona u trećoj zemlji u kojima se proizvode djelatne tvari.

2. Komisija na temelju procjene iz stavka 1. ovog članka može donijeti provedbene akte radi uvrštavanja treće zemlje na popis i radi primjene zahtjeva utvrđenih u drugom podstavku ovog stavka. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 217. stavka 2.

Pri procjeni regulatornog okvira treće zemlje na temelju stavka 1. Komisija uzima u obzir sljedeće:

- (a) pravila treće zemlje o dobroj proizvođačkoj praksi;
- (b) redovitost inspekcija radi provjere usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom;

- (c) djelotvornost izvršavanja 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 utvrđeni u stavku 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 163.

Pravila koja se primjenjuju na lijekove i djelatne tvari

Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 218. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem:

- (a) načela dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse za lijekove, prema potrebi dopunjenih 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.

Načela koja se utvrđuju na temelju prvog podstavka točke (a) uključuju posebne odredbe o posredovanju.

Ako je to relevantno, načela koja se utvrđuju na temelju prvog stavka moraju biti usklađena s drugim načelima dobre prakse utvrđenima na temelju bilo kojeg drugog pravnog okvira Unije.

Agencija, posebno putem svoje radne skupine za inspekcije iz članka 148. točke (k) Uredbe (EU) 2026/...⁺, u dogovoru s Komisijom, sastavlja smjernice o dobroj proizvođačkoj praksi i dobroj distribucijskoj praksi članka, uključujući smjernice specifične za lijekove za naprednu terapiju.

Članak 164.

Pravila koja se primjenjuju na pomoćne tvari

Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 218. radi dopune ove Direktive u pogledu formalizirane procjene rizika u svrhu utvrđivanja odgovarajuće dobre proizvođačke prakse za pomoćne tvari iz članka 151. 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.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Poglavlje XII.

Promet na veliko i prodaja na daljinu

ODJELJAK 1.

PROMET LIJEKOVA NA VELIKO I POSREDOVANJE LIJEKOVIMA

Članak 165.

Promet lijekova na veliko

1. Ne dovodeći u pitanje članak 6., 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 su obuhvaćeni odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku ili nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet.
3. Veleprodajni subjekti koji namjeravaju nabavljati lijek iz druge države članice („država članica iz koje se lijek iznosi”) obavješćuju nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nadležno tijelo države članice u kojoj će se lijek distribuirati („država članica u koju se lijek unosi”) o svojoj namjeri da taj lijek distribuiraju u državi članici u koju se lijek unosi.

4. Države članice osiguravaju da veleprodajni subjekt dokaže da je lijek koji je nabavljen u državi članici iz koje se lijek iznosi i distribuirati se u državi članici u koju se lijek unosi već obuhvaćen odobrenjem za stavljanje u promet u državi članici u koju se lijek unosi, što uključuje i dokazivanje da lijekovi imaju zajedničko podrijetlo. Država članica može odrediti dodatne zahtjeve čije poštovanje smatra potrebnim kako bi se dokazalo da se lijek odobren u državi članici iz koje se lijek iznosi i lijek odobren u državi članici u koju se lijek unosi mogu razumno smatrati istim lijekom.

Država članica u koju se lijek unosi ne dopušta veleprodajnom subjektu paralelnu trgovinu lijekom iz države članice iz koje se lijek iznosi ako država članica u koju se lijek unosi smatra da bi se dopuštanjem takve paralelne trgovine zaobišao postupak uzajamnog priznavanja utvrđen u članku 39.

5. U slučaju lijekova obuhvaćenih nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet, obaviješću nadležnom tijelu države članice u koju se lijek unosi navedenom u stavku 3. ovog članka ne dovode se u pitanje dodatni postupci propisani u nacionalnom zakonodavstvu te države članice ni naknade koje se plaćaju tom nadležnom tijelu za pregled obavijesti. Država članica može zahtijevati da predmetni lijek bude označen u skladu s člankom 77. Država članica također može zahtijevati dostavu elektroničkih informacija o lijeku u skladu s člankom 66. stavkom 3.

6. U slučaju lijekova obuhvaćenih odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku, veleprodajni subjekt istu obavijest iz stavka 3. dostavlja Agenciji, koja će biti zadužena za provjeru ispunjavanja uvjeta utvrđenih u pravu Unije o lijekovima i u odobrenjima za stavljanje u promet. Za tu provjeru Agenciji se plaća naknada.

Članak 166.

Odobrenje za promet lijekova na veliko

1. Svaka država članica poduzima sve odgovarajuće mjere kako bi osigurala da promet lijekova na veliko na njezinu državnom području podliježe posjedovanju odobrenja („odobrenje za promet na veliko”). U odobrenju za promet na veliko navode se prostori, kategorije lijekova i djelatnosti prometa lijekova na veliko 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 promet lijekova na veliko, takve osobe podliježu posjedovanju odobrenja predviđenog u stavku 1.
3. Proizvodna dozvola koja se izdaje na temelju članka 148. uključuje odobrenje za promet na veliko lijekova obuhvaćenih proizvodnom dozvolom. Odobrenje za promet na veliko ne dovodi do izuzeća od obveza utvrđenih u članku 146. u pogledu posjedovanja proizvodne dozvole ili ispunjavanja uvjeta utvrđenih u proizvodnoj dozvoli, čak i ako su aktivnosti proizvodnje ili uvoza sporedne u odnosu na aktivnosti prometa na veliko.

4. Nadležno tijelo države članice unosi informacije koje se odnose na odobrenja za promet na veliko u bazu podataka Unije iz članka 191. stavka 15.

5. Ako nadležno tijelo države članice izda odobrenje za promet na veliko, ono osigurava da se kontrole u vezi s osobama ovlaštenima za obavljanje prometa lijekova na veliko i inspekcijama njihovih prostora provode u odgovarajućim vremenskim razmacima.

Ono može suspendirati ili opozvati odobrenje za promet na veliko ako uvjeti utvrđeni u člancima 165. i 167. više nisu ispunjeni ili ako obveze utvrđene u članku 169. više nisu ispunjene. 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 utvrđeni u člancima 165. i 167. i obveze utvrđene u članku 169. 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 167.

Zahtjev za izdavanje odobrenja za promet na veliko

1. Kako bi dobili odobrenje za promet na veliko, podnositelji zahtjeva elektroničkim putem podnose zahtjev nadležnom tijelu države članice. Države članice mogu do ... [sedam godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive] dopustiti mogućnost podnošenja zahtjeva u papirnatom obliku.
2. Zahtjev iz stavka 1. sadržava sljedeće podatke:
 - (a) potvrdu i dokaz da podnositelji zahtjeva imaju stalnu adresu u državi članici te da na raspolaganju imaju 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, posebno odgovornu osobu, koje ima kvalifikacije i ispunjava uvjete propisane nacionalnim zakonodavstvom države članice;
 - (c) izjavu da će podnositelj zahtjeva ispuniti obveze kojima podliježu u skladu s člankom 169.

Članak 168.

Izdavanje odobrenja za promet na veliko

1. Nadležno tijelo države članice provodi inspekciju kako bi potvrdilo točnost podataka sadržanih u zahtjevu podnesenom u skladu s člankom 167.

Ako se potvrdi točnost podataka u skladu s prvim podstavkom ili u svakom slučaju najkasnije 90 dana od primitka zahtjeva podnesenog u skladu s člankom 167., nadležno tijelo države članice izdaje ili odbija izdati odobrenje za promet na veliko.

Odstupajući od drugog podstavka, inspekcija se u opravdanim slučajevima može provesti nakon izdavanja odobrenja za promet na veliko.

2. Nadležno tijelo države članice može zatražiti od podnositelja zahtjeva da elektroničkim putem dostavi sve dodatne informacije o podacima koje su potrebne za izdavanje odobrenja za promet na veliko. U tom se slučaju rok utvrđen u stavku 1. suspendira do dostave potrebnih dodatnih informacija.
3. Države članice mogu do ... [sedam godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive] dopustiti mogućnost dostavljanja informacija iz stavka 2. u papirnatom obliku.
4. Nadležno tijelo države članice može izdati odobrenje za promet na veliko pod određenim uvjetima.

5. Odobrenje za promet na veliko primjenjuje se samo na aktivnosti prometa na veliko, kategorije lijekova i prostore navedene u odobrenju.

Članak 169.

Obveze nositelja odobrenja za promet na veliko

1. Države članice osiguravaju da su nositelji odobrenja za promet na veliko obvezni:
- (a) imati na raspolaganju usluge osoblja koje ispunjava pravne zahtjeve koji postoje u državi članici u pogledu prometa na veliko;
 - (b) nadležnom tijelu države članice u svakom trenutku omogućiti pristup svojim prostorima, instalacijama i opremi iz članka 167. stavka 2. točke (a);
 - (c) lijekove nabavljati, među ostalim putem financijskih transakcija, samo od osoba koje i same imaju odobrenje za promet na veliko u Uniji ili proizvodnu dozvolu iz članka 166. stavka 3.;
 - (d) lijekovima opskrbljivati, među ostalim 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) provjeravati 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 70. stavka 2. drugog podstavka;
- (f) imati plan za hitne slučajeve kojim se osigurava djelotvorna provedba svakog povlačenja iz prometa koje nalože nadležna tijela država članica ili Komisija, ovisno o slučaju, ili koje se provodi u suradnji s proizvođačem ili nositeljem odobrenja za stavljanje predmetnog lijeka u promet;
- (g) voditi evidenciju u kojoj se za sve primljene, otpremljene ili posredovane lijekove navode barem sljedeće informacije:
 - i. datum primitka lijeka, otpreme lijeka ili posredovanja lijekom;
 - ii. naziv lijeka;
 - iii. količina primljenog, isporučenog ili posredovanog lijeka;
 - iv. ime i adresa dobavljača ili primatelja lijeka, ovisno o slučaju;
 - v. broj serije lijekova, barem za lijekove koji imaju sigurnosne oznake iz članka 70.;
- (h) evidenciju iz točke (g) držati na raspolaganju nadležnim tijelima država članica u svrhu nadzora tijekom razdoblja od pet godina;

- (i) poštovati načela dobre distribucijske prakse za lijekove iz članku 163.;
- (j) održavati sustav kvalitete kojim se utvrđuju odgovornosti, postupci i mjere upravljanja rizikom u vezi s njihovim aktivnostima;
- (k) odmah obavijestiti 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) u okviru svojih odgovornosti kontinuirano jamčiti odgovarajuću i stalnu opskrbu prikladnim izborom lijekova radi ispunjavanja potreba određenoga geografskog područja i isporučivati tražene lijekove na cijelom predmetnom području u razumnom roku, u skladu sa zahtjevima nacionalnog zakonodavstva;
- (m) surađivati s nositeljima odobrenja za stavljanje u promet, nadležnim tijelima država članica i Agencijom u pogledu mjera za sigurnost opskrbe iz poglavlja X. Uredbe (EU) 2026/...⁺;
- (n) surađivati s nositeljima odobrenja za stavljanje u promet i nadležnim tijelima država članica u pogledu praćenja nestašica i kritičnih nestašica iz poglavlja X. Uredbe (EU) 2026/...⁺ te upravljanja njima.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Ako je lijek nabavljen od drugog veleprodajnog subjekta, nositelji odobrenja za promet na veliko koji nabavljaju lijek provjeravaju poštuje li veleprodajni subjekt koji isporučuje lijek načela dobre distribucijske prakse. To uključuje provjeru posjeduje li veleprodajni subjekt koji isporučuje lijek odobrenje za promet na veliko ili proizvodnu dozvolu iz članka 166. 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 utvrđene u članku 174.
5. U pogledu lijeka za koji se regulatorna tržišna zaštita iz članka 83. stavka 2. ove Direktive ili produljenje isključivog prava stavljanja u promet iz članka 74. stavka 1. Uredbe (EU) 2026/...⁺ ne primjenjuje u državi članici na temelju članka 59. stavka 5. ove Direktive, nositelj odobrenja za promet na veliko ili bilo koja osoba ili subjekt koji se bave prodajom lijekova na daljinu ne smiju stavljati generički lijek, bioslični lijek, hibridni lijek ili biohibridni lijek u promet u drugoj državi članici u kojoj se primjenjuje regulatorna tržišna zaštita iz članka 83. stavka 2. ove Direktive i, ako je primjenjivo, produljenje isključivog prava stavljanja u promet iz članka 74. stavka 1. Uredbe (EU) 2026/...⁺ tijekom razdoblja regulatorne tržišne zaštite ili razdoblja isključivog prava stavljanja u promet.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Ako je takav generički lijek, bioslični lijek, hibridni lijek ili biohibridni lijek namijenjen izvozu u državu članicu u kojoj se na temelju članka 59. stavka 5. ove Direktive ne primjenjuje razdoblje regulatorne tržišne zaštite ili razdoblje isključivog prava stavljanja u promet, nositelj odobrenja za promet na veliko vodi posebnu evidenciju i stavlja je na raspolaganje nadležnim tijelima država članica tijekom razdoblja od tri godine.

Članak 170.

Obveza opskrbe lijekovima

1. Kad je riječ o opskrbi lijekovima ljekarnika i drugih 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 određuju osobama kojima su same odobrile obavljanje jednakovrijednih aktivnosti.
2. Veleprodajni subjekti koji distribuiraju lijek stavljen na tržište u državi članici u okviru svojih odgovornosti osiguravaju odgovarajuću i kontinuiranu opskrbu tim lijekom ljekarnika i drugih osoba koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima kako bi se zadovoljile potrebe pacijenata u predmetnoj državi članici.
3. Nadalje, aranžmani za provedbu ovog članka moraju biti opravdani razlozima zaštite javnog zdravlja i moraju biti razmjerni cilju te zaštite u skladu s UFEU-om, a posebno u pogledu slobodnog kretanja robe i tržišnog natjecanja.

Članak 171.

Dokumentacija koja se prilaže isporučenim lijekovima

1. Nositelj odobrenja za promet na veliko za sve isporuke lijekova osobi koja ima odobrenje ili je ovlaštena za opskrbu javnosti lijekovima u predmetnoj državi članici dostavlja dokument koji se može podnijeti u elektroničkom obliku i koji omogućuje utvrđivanje sljedećeg:
 - (a) datuma isporuke;
 - (b) naziva i farmaceutskog oblika lijeka;
 - (c) količine isporučenog lijeka;
 - (d) imena i adrese dobavljača lijeka i primatelja lijeka;
 - (e) broja serije lijekova, barem za lijekove koji imaju sigurnosne oznake iz članka 70.
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 172.

Nacionalni zahtjevi za promet na veliko

Ovo poglavlje ne sprečava 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 173.

Promet na veliko u treće zemlje

Na promet lijekova na veliko u treće zemlje ne primjenjuju se članak 165. i članak 169. stavak 1. točka (d).

Ako veleprodajni subjekti 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 u skladu s primjenjivim pravnim i administrativnim odredbama predmetne treće zemlje.

Članak 171. primjenjuje se na isporuku lijekova osobama u trećim zemljama koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima.

Članak 174.

Posredovanje lijekovima

1. Osobe koje posreduju lijekovima osiguravaju da su lijekovi kojima posreduju obuhvaćeni valjanim odobrenjem za stavljanje u promet izdanim u skladu s pravom Unije.

Osobe koje posreduju lijekovima moraju imati stalnu adresu i podatke za kontakt u Uniji kako bi ih nadležna tijela država članice mogla točno identificirati, locirati, komunicirati s njima i nadzirati njihove aktivnosti.

Zahtjevi utvrđeni u članku 169. stavku 1. točkama od (f) do (k) 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 države članice dostavljaju barem svoje ime, naziv poduzeća i stalnu adresu. O svim izmjenama tih informacija bez nepotrebne odgode elektroničkim putem obavješćuju nadležno tijelo države članice.

Države članice mogu do ... [sedam godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive] dopustiti mogućnost dostavljanja informacija iz prvog podstavka u papirnatom obliku.

Nadležno tijelo države članice unosi informacije iz prvog podstavka u javno dostupni registar.

3. Inspekcije iz članka 191. provode se pod odgovornošću države članice u kojoj je osoba koja posreduje lijekovima registrirana.

Ako osoba koja posreduje lijekovima ne ispunjava zahtjeve utvrđene u ovom članku, 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 LIJEKOVA JAVNOSTI NA DALJINU

Članak 175.

Opći zahtjevi u pogledu prodaje na daljinu

1. Ne dovodeći u pitanje nacionalno zakonodavstvo kojim se zabranjuje nuđenje javnosti lijekova koji se izdaju na liječnički recept radi prodaje na daljinu putem usluga informacijskog društva, države članice osiguravaju da nuđenje lijekova javnosti radi prodaje na daljinu putem usluga kako su definirane u Direktivi (EU) 2015/1535 Europskog parlamenta i Vijeća⁵⁴ podliježe 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;

⁵⁴ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2015/1535/oj>).

- (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 obavljanja aktivnosti iz kojeg se lijekovi isporučuju;
 - ii. datum početka obavljanja aktivnosti nuđenja lijekova javnosti radi prodaje 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 radi prodaje na daljinu putem usluga informacijskog društva;
- (c) lijekovi su usklađeni s nacionalnim zakonodavstvom države članice odredišta u skladu s člankom 6. stavkom 1.;
- (d) ne dovodeći u pitanje zahtjeve u pogledu informacija utvrđene u Direktivi 2000/31/EZ Europskog parlamenta i Vijeća⁵⁵, internetske stranice na kojima se javnosti nude lijekovi radi prodaje na daljinu sadržavaju barem:
- i. podatke za kontakt nadležnog tijela države članice ili tijela obaviještenog na temelju točke (b);

⁵⁵ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/31/oj>).

- ii. poveznicu na internetske stranice države članice poslovnog nastana iz članka 177.;
- iii. zajednički logotip iz članka 176. jasno prikazan na svakoj stranici internetskih stranica koja se odnosi na nuđenje javnosti lijekova radi prodaje na daljinu.

Informacije iz prvog podstavka točke (b) ažuriraju se prema potrebi.

Zajednički logotip iz prvog podstavka točke (d) podtočke iii. sadržava poveznicu na unos osobe na popis iz članka 177. stavka 1. točke (c).

- 2. Države članice mogu, ako je to opravdano razlozima zaštite javnog zdravlja, odrediti uvjete za maloprodajnu opskrbu na njihovu državnom području lijekovima koji se nude javnosti radi prodaje 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 osobe koje nisu osobe navedene u stavku 1. a koje javnosti nude lijekove radi prodaje na daljinu putem usluga informacijskog društva i koje obavljaju svoju djelatnost na njihovu državnom području podliježu djelotvornim, proporcionalnim i odvraćajućim sankcijama.

Članak 176.

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 radi prodaje na daljinu ima poslovni nastan. Taj logotip mora biti jasno istaknut na internetskim stranicama na kojima se javnosti nude lijekovi radi prodaje na daljinu u skladu s člankom 175. stavkom 1. točkom (d).
2. Kako bi se uskladilo funkcioniranje 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 mijenjaju kako bi se uzeo u obzir tehnički i znanstveni napredak. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 217. stavka 2.

Članak 177.

Informacije o prodaji lijekova javnosti na daljinu

1. Svaka država članica izrađuje internetske stranice koje sadržavaju barem sljedeće:
 - (a) informacije o nacionalnom zakonodavstvu koje se primjenjuje na nuđenje lijekova javnosti radi prodaje 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 radi prodaje na daljinu u toj državi članici putem usluga informacijskog društva u skladu s člankom 175. i adrese njihovih internetskih stranica;
 - (d) osnovne informacije o rizicima povezanim s lijekovima kojima se javnost nezakonito opskrbljuje putem usluga informacijskog društva.

Internetske stranice iz prvog podstavka sadržavaju poveznicu na internetske stranice iz stavka 2.

2. Agencija izrađuje 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 predmetnoj državi članici.
3. Komisija u suradnji s nadležnim tijelima država članica ili Agencijom, ovisno o slučaju, 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 s funkcioniranjem zajedničkog logotipa i internetskih stranica iz stavaka 1. i 2.

Poglavlje XIII.

Oglašavanje

Članak 178.

Definicija oglašavanja lijekova

1. Za potrebe ovog poglavlja „oglašavanje lijekova” uključuje svaki oblik obavješćivanja o lijeku ili poticanja čija 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, na koje se u ovom poglavlju upućuje kao na zdravstvene djelatnike;
- (c) posjete farmaceutskih prodajnih predstavnika zdravstvenim djelatnicima;
- (d) davanje uzoraka lijekova bez plaćanja naknade;
- (e) poticanje na propisivanje ili izdavanje lijekova davanjem, nuđenjem ili obećavanjem bilo kakve povlastice ili nagrade, bilo u novcu ili u naravi;

- (f) sponzoriranje promidžbenih događanja na kojima sudjeluju zdravstveni djelatnici;
- (g) sponzoriranje znanstvenih događanja na kojima sudjeluju zdravstveni djelatnici ili bilo koji oblik financijskog doprinosa za takva događanja, uključujući plaćanja organizatoru i plaćanje putnih troškova, troškova smještaja i boravka sudionika povezanih s tim događanjima;
- (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 poglavlju VI.;
- (b) korespondenciju, neovisno o tome jesu li uz nju priloženi materijali koji ne služe u promidžbene svrhe, kojom se daje odgovor na određeno pitanje u vezi s određenim lijekom, pod uvjetom da se njome ne promiče propisivanje ili potrošnja lijeka;
- (c) činjenične informativne objave i referentne materijale koji se primjerice odnose na promjene u pakiranju, upozorenja o nuspojavama 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 u njima, čak ni neizravno, ne upućuje na lijekove.

Članak 179.

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 usklađeni s podacima iz sažetka opisa svojstava lijeka.
3. Oglašavanje lijeka:
 - (a) mora poticati na razumnu uporabu lijeka, na način da ga prikazuje objektivno i bez preuveličavanja njegovih svojstva;
 - (b) mora biti točno, provjerljivo i neobmanjujuće;
 - (c) ne smije poticati na pretjeranu uporabu ili zlouporabu lijeka.
4. Zabranjen je svaki oblik oglašavanja koji ima za cilj negativno istaknuti drugi lijek. Zabranjeno je i oglašavanje kojim se navodi na zaključak da je pojedini lijek sigurniji ili učinkovitiji od drugog lijeka, osim ako je usporedba kakvoće, sigurnosti ili učinkovitosti objektivno potkrijepljena sažecima opisa svojstava lijekova.

Članak 180.

Ograničenja u pogledu oglašavanja lijekova

1. Države članice zabranjuju oglašavanje prema stanovništvu lijekova:
 - (a) koji se izdaju na liječnički recept, u skladu s poglavljem IV.;
 - (b) koji 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 zdravstvenog djelatnika u dijagnostičke svrhe ili radi propisivanja ili praćenja liječenja, prema potrebi uz savjetovanje s ljekarnikom.
3. Države članice mogu na svojem državnom području zabraniti:
 - (a) oglašavanje prema stanovništvu lijekova za čije se troškove može ostvariti naknada;
 - (b) oglašavanje povezano s lijekovima koje se ne odnosi na konkretan lijek.
4. Zabrana iz stavka 1. ne primjenjuje se na kampanje za promicanje cijepljenja ako te kampanje provode ili odobravaju države članice.

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.
7. Države članice mogu suspendirati oglašavanje određenog lijeka u slučaju nestašice ili rizika od nestašice tog lijeka. Suspenzija se povlači čim prestane nestašica ili rizik od nestašice.
8. Države članice mogu primjenjivati strože mjere u pogledu oglašavanja lijekova prema zdravstvenim djelatnicima koji su ovlašteni za primjenu lijekova.

Članak 181.

Oglašavanje prema stanovništvu

1. Ne dovodeći u pitanje članak 180., svako oglašavanje lijeka prema stanovništvu:
 - (a) mora biti koncipirano tako da bude jasno kako je riječ o oglasu i da je proizvod jasno označen kao lijek; i
 - (b) mora uključivati barem sljedeće informacije:
 - i. naziv lijeka te uobičajeni naziv ako lijek sadržava samo jednu djelatnu tvar;

- ii. informacije potrebne za pravilnu primjenu i zbrinjavanje lijeka;
- iii. izričito, čitljivo pozivanje na pažljivo čitanje uputa o lijeku ili uputa na vanjskom pakiranju, ovisno o slučaju, te na savjetovanje s liječnikom ili ljekarnikom radi dobivanja dodatnih informacija.

- 2. Države članice mogu odlučiti da oglašavanje lijeka prema stanovništvu, neovisno o stavku 1., može uključivati samo naziv lijeka ili njegovu djelatnu tvar ili žig ako je namijenjeno isključivo kao podsjetnik.

Članak 182.

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 bilo kojim komunikacijskim sredstvom;
 - (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 drugog 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 izravno ili neizravno upućuju na preporuke znanstvenika, zdravstvenih djelatnika, zdravstvenih ustanova ili osoba koje nisu znanstvenici ni zdravstveni djelatnici, ali bi zbog svoje popularnosti ili profesionalnog djelovanja mogle poticati potrošnju lijekova;
- (g) koji navode na zaključak da je lijek prehrambeni proizvod, kozmetički proizvod ili drugi proizvod široke potrošnje;
- (h) koji navode na zaključak da sigurnost ili djelotvornost lijeka proizlaze iz činjenice da je to lijek prirodnog podrijetla;
- (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 sadržana u stavku 1. točki (d) ovog članka ne primjenjuje se na kampanje za promicanje cijepljenja iz članka 180. stavka 4.

Članak 183.

Oglašavanje prema zdravstvenim djelatnicima

1. Oglašavanje lijeka prema zdravstvenim djelatnicima mora uključivati oba sljedeća elementa:

- (a) bitne informacije usklađene sa sažetkom opisa svojstava lijeka;
- (b) način izdavanja lijeka.

Države članice mogu također zahtijevati da to oglašavanje uključuje prodajnu ili indikativnu cijenu različitih vrsta i veličina pakiranja i uvjete za naknadu troškova.

2. Države članice mogu odlučiti da oglašavanje lijeka prema zdravstvenim djelatnicima, neovisno o stavku 1., može uključivati samo naziv lijeka ili njegov međunarodni nezaštićeni naziv, ako postoji, ili žig, ako je namijenjeno isključivo kao podsjetnik.

Članak 184.

Popratna dokumentacija za oglašavanje prema zdravstvenim djelatnicima

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 mora sadržavati barem podatke iz članka 183. stavka 1. te se u njoj mora navesti datum na koji je izrađena ili posljednji put revidirana.
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 predmetnog lijeka.
3. Citati, tablice i drugi ilustrativni sadržaji preuzeti iz medicinskih časopisa ili drugih znanstvenih radova u dokumentaciji iz stavka 1. moraju se vjerno prenijeti, uz navođenje točnih izvora.

Članak 185.

Obveze koje se odnose na farmaceutske prodajne predstavnike

1. Farmaceutski prodajni predstavnici moraju proći odgovarajuće osposobljavanje kod svojeg poslodavca te imati dostatno stručno znanje kako bi mogli davati što preciznije i potpunije informacije o lijekovima koje promiču. Informacije koje pružaju farmaceutski prodajni predstavnici moraju biti u skladu s člankom 179.

2. Farmaceutski prodajni predstavnici pri svakom posjetu 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 183. stavka 1. drugog podstavka.
3. Farmaceutski prodajni predstavnici dostavljaju znanstvenoj službi iz članka 190. stavka 1. sve informacije o primjeni lijekova koje oglašavaju, a posebno o nuspojavama koje su im prijavile osobe koje ti prodajni predstavnici posjećuju.

Članak 186.

Promidžba lijekova

1. Ako je promidžba lijekova usmjerena na zdravstvene djelatnike, ne smiju im se davati, nuditi ili obećavati darovi, nagrade u novcu ili u naravi.
2. Stavkom 1. ne sprečava se nuđenje gostoprimstva na promidžbenim događanjima. Takvo je gostoprimstvo uvijek strogo ograničeno na glavnu svrhu događanja. Ono se ne smije nuditi osobama koje nisu zdravstveni djelatnici.
3. Zdravstveni djelatnici ne smiju tražiti ni prihvaćati poticaje koji su zabranjeni na temelju stavka 1. ili poticaje koji su protivni stavku 2.
4. Stavci 1., 2. i 3. ne utječu na postojeće mjere ili trgovačke prakse u državama članicama u vezi s cijenama, maržama i popustima.

Članak 187.

Gostoprimstvo na znanstvenim događanjima

Člankom 186. stavkom 1. ne sprečava se izravno ili neizravno nuđenje gostoprimstva na događanjima organiziranim isključivo u profesionalne i znanstvene svrhe. Takvo gostoprimstvo mora biti strogo ograničeno na glavni znanstveni cilj događanja i mora biti jeftino. Gostoprimstvo se ne smije nuditi osobama koje nisu zdravstveni djelatnici.

Članak 188.

Besplatna dostava uzoraka lijekova

1. Uzorci lijekova dostavljaju se bez plaćanja naknade 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 dostavljaju se na potpisan i datiran pisani zahtjev osoba ovlaštenih za propisivanje ili izdavanje lijekova;
 - (c) osobe koje dostavljaju uzorke 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 za 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, kao ni uzorci antibiotika.
2. Države članice mogu odlučiti da se besplatni uzorci lijekova koji se izdaju bez liječničkog recepta iznimno mogu dostavljati i osobama ovlaštenima za njihovo izdavanje, podložno uvjetima iz stavka 1.
 3. Države članice mogu propisati i druga ograničenja u vezi s besplatnim dijeljenjem uzoraka određenih lijekova.

Članak 189.

Provedba odredaba o oglašavanju u državama članicama

1. Države članice osiguravaju da postoje odgovarajuće i djelotvorne metode praćenja oglašavanja lijekova. Te metode, koje se mogu temeljiti na sustavu prethodne provjere, u svakom slučaju moraju uključivati 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 odredaba iz stavka 1. države članice sudovima ili nadležnim tijelima država članica dodjeljuju ovlasti koje im, u slučajevima kada 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 nepažnji oglašivača.

3. Države članice osiguravaju da se mjere iz stavka 2. poduzimaju 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 izjave s ispravkom.
5. Ako ne postoje nacionalna pravila kojima se uređuje otkrivanje prijenosa vrijednosti, države članice na nacionalnom internetskom portalu za lijekove iz članka 105. izrađuju i redovito ažuriraju javno dostupan popis poveznica na platforme za otkrivanje koje vode trgovinska udruženja ili nositelji odobrenja za stavljanje u promet radi izvješćivanja o prijenosima vrijednosti povezanim s aktivnostima oglašavanja iz članaka od 185. do 188., prema potrebi. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet stavljaju na raspolaganje potrebne internetske poveznice te ostaju odgovorni za osiguravanje točnosti i pravodobne objave otkrivenih informacija.
6. 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 i postupci pred tim tijelima.

Članak 190.

Provedba odredaba o oglašavanju od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet u okviru svoje organizacije osnivaju znanstvenu službu zaduženu za informacije o lijekovima koje stavljaju u promet.
2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:
 - (a) drži na raspolaganju ili dostavlja nadležnim tijelima država članica ili tijelima odgovornima za praćenje 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 diseminacije oglasa i datum prve diseminacije;
 - (b) osigurava da je oglašavanje lijekova koje provodi njegovo poduzeće ili neprofitni subjekt u skladu sa zahtjevima iz ovog poglavlja;
 - (c) provjerava jesu li farmaceutski prodajni predstavnici koji su zaposleni u njegovu poduzeću ili neprofitnom subjektu odgovarajuće osposobljeni i ispunjavaju li svoje obveze iz članka 185. stavaka 2. i 3.;
 - (d) nadležnim tijelima država članica ili tijelima odgovornima za praćenje 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 praćenje 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 odobrenja za stavljanje u promet.

Poglavlje XIV.

Nadzor i kontrole

ODJELJAK 1.

NADZOR

Članak 191.

Sustav nadzora i inspekcija

1. Nadležno tijelo predmetne države članice u suradnji s Agencijom i, prema potrebi, drugim državama članicama osigurava usklađenost s ovom Direktivom, među ostalim s načelima dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse iz članaka 163. i 164.

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. Nadležno tijelo 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 pri koordiniranju tih inspekcija.

3. Nadležno tijelo države članice osigurava da službeni predstavnici nadležnog tijela predmetne države članice provode mjere iz stavka 1. drugog podstavka u odgovarajućim vremenskim razmacima koje treba odrediti pristupom utemeljenim na procjeni rizika, u prostorima ili u vezi s aktivnostima:

- (a) proizvođača lijekova koji se nalaze u Uniji ili u trećim zemljama, što prema potrebi uključuje središnje ili decentralizirane pogone, te veleprodajne subjekte koji distribuiraju lijekove i koji se nalaze u Uniji;

- (b) proizvođača djelatnih tvari koji se nalaze u Uniji ili u trećim zemljama i uvoznika ili distributera djelatnih tvari koji se nalaze u Uniji.
4. Kako bi provelo pristup utemeljen na procjeni rizika iz stavka 3., nadležno tijelo države članice:
- (a) može se osloniti na inspekcijska 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 162. stavka 2.
5. Ako nadležno tijelo države članice smatra da je to potrebno, među ostalim ako postoje razlozi za sumnju na neusklađenost s ovom Direktivom, uključujući načela dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse iz članaka 163. i 164., može zatražiti od svojih službenih predstavnika da provedu mjere iz stavka 1. drugog podstavka ovog članka u prostorima ili u vezi s aktivnostima:
- (a) podnositeljâ zahtjeva za proizvodnu dozvolu ili za odobrenje za promet lijekova na veliko;
 - (b) podnositeljâ zahtjeva za registraciju proizvodnje, uvoza i distribucije djelatnih tvari;
 - (c) decentraliziranih pogona koji podliježu zahtjevu za registraciju i registriranih decentraliziranih pogona;

- (d) nositeljâ odobrenja za stavljanje u promet;
 - (e) ne dovodeći u pitanje stavak 3., proizvođača i veleprodajnih subjekata koji distribuiraju lijekove, proizvođača i distributera djelatnih tvari koji se nalaze u Uniji ili u trećim zemljama te uvoznika lijekova ili djelatnih tvari koji se nalaze u Uniji;
 - (f) proizvođača pomoćnih tvari, funkcionalnih pomoćnih tvari, polaznih materijala ili međuproizvoda koji se nalaze na državnom području predmetne države članice ili u trećoj zemlji;
 - (g) uvoznika pomoćnih tvari, funkcionalnih pomoćnih tvari, polaznih materijala ili međuproizvoda koji se nalaze na državnom području predmetne države članice;
 - (h) osoba koje posreduju lijekovima i koje se nalaze na državnom području predmetne države članice;
 - (i) trećih strana s kojima je nositelj odobrenja za stavljanje u promet ili podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet sklopio ugovor za obavljanje dijela njegovih zadaća ili izradu dokaza ili podataka koji se dostavljaju u skladu s Prilogom II.
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 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 provedbu provjera i kontrola na temelju članka 9.;
 - (b) pregledavanje svih dokumenata i evidencija kako bi se provjerila usklađenost s ovom Direktivom i pribavljanje dokaza, kao što su preslike dokumenata, fotografije ili videozapisi;
 - (c) 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 je u tu svrhu odredila država članica;
 - (d) inspekciju prostora, evidencija, dokumenata i glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu nositelja odobrenja za stavljanje u promet ili bilo kojeg 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) ovog članka provode se u skladu s načelima iz članka 193.

9. Nakon svake inspekcije provedene u skladu sa stavcima 3. i 5. ovog članka nadležno tijelo predmetne države članice izrađuje izvješće o usklađenosti aktivnosti koje su bile predmet inspekcije s načelima dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse iz članaka 163. i 164., ovisno o slučaju.
10. Nadležno tijelo države članice čiji su službeni predstavnici proveli inspekcije u skladu sa stavcima 3. i 5. dostavlja svoje preliminarno izvješće 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 aranžmane koje su sklopile Unija i treće zemlje, 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 provedbe inspekcije u skladu sa stavcima 3. i 5. ovog članka nadležno tijelo predmetne 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 postupao u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse ili dobre distribucijske prakse iz članaka 163. i 164.

14. Ako rezultati inspekcije provedene u skladu sa stavcima 3. i 5. ovog članka pokažu da subjekt nad kojim je provedena inspekcija ne postupa u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse ili dobre distribucijske prakse iz članaka 163. i 164., nadležno tijelo predmetne države članice izdaje izjavu o neusklađenosti te, u potpunosti ili djelomično, prema potrebi, opoziva potvrdu o usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom ili dobrom distribucijskom praksom.
15. Nadležno tijelo države članice unosi potvrde o usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom ili dobrom distribucijskom praksom u relevantnu bazu podataka Unije kojom upravlja Agencija u ime Unije. Nadležno tijelo države članice u tu bazu podataka unosi i informacije o registraciji decentraliziranih pogona u kojima se obavljaju decentralizirane proizvodne aktivnosti te o registraciji uvoznika, proizvođača i distributera djelatnih tvari na temelju članka 152. stavka 5. točaka (b) i (c), članka 152. stavaka 9. i 13. odnosno članka 160. stavaka 7. i 8.
16. Ako rezultati inspekcije provedene u skladu sa stavcima 3. i 5. ovog članka 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 163. i 164., te se informacije unose u bazu podataka Unije iz stavka 15. ovog članka, ovisno o slučaju.

17. Ako rezultati aktivnosti provedene u skladu sa stavkom 7. točkom (d) pokažu da nositelj odobrenja za stavljanje u promet ne postupa u skladu s farmakovigilancijskim sustavom kako je opisan u glavnom spisu o farmakovigilancijskom sustavu ni s poglavljem IX., nadležno tijelo predmetne države članice upozorava nositelja odobrenja za stavljanje u promet na nedostatke i pruža mu mogućnost da dostavi primjedbe.

U takvim slučajevima predmetna država članica o tome obavješćuje ostale države članice, Agenciju i Komisiju.

Predmetna država članica prema potrebi poduzima potrebne mjere kako bi osigurala da nositelj odobrenja za stavljanje u promet podliježe djelotvornim, proporcionalnim i odvraćajućim sankcijama u skladu s člankom 209.

Članak 192.

Suradnja u vezi s inspekcijama

1. Na zahtjev jednog ili više nadležnih tijela država članica inspekcije iz članka 191. stavaka 3. i 5. ove Direktive mogu provoditi službeni predstavnici iz više država članica, zajedno s inspektorima Agencije, ako to izričito zatraže ta nadležna tijela država članica u skladu s člankom 54. stavkom 1. Uredbe (EU) 2026/...⁺ („zajednička inspekcija”).

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Nadležno tijelo države članice koje primi zahtjev za zajedničku inspekciju poduzima sve što je razumno moguće, s obzirom na resurse koji su mu dostupni, kako bi prihvatilo takav zahtjev te kako bi koordiniralo i poduprlo 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 lijeka u državi članici nadležnog tijela koje je zatražilo zajedničku inspekciju, a nadležna tijela predmetnih država članica slažu se da je inspekcija potrebna;
- (b) nadležnom tijelu države članice koje je zatražilo zajedničku inspekciju potrebno je stručno tehničko znanje koje je dostupno u državi članici koja je primila zahtjev;
- (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 država članica koja sudjeluju u zajedničkoj inspekciji i Agencija, ovisno o slučaju, 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 zajedničku inspekciju;
- (c) ovlasti i odgovornosti svakog od nadležnih tijela.

Ako se zajednička inspekcija provodi na državnom području jedne od država članica, nadležno tijelo te države članice djeluje kao tijelo koje vodi zajedničku inspekciju, osim ako se države članice dogovore drukčije.

3. Nadležna tijela država članica koja sudjeluju u zajedničkoj inspekciji i Agencija, ovisno o slučaju, u tom se sporazumu obvezuju da će zajednički prihvatiti rezultate inspekcije.
4. Ako se zajednička inspekcija provodi u jednoj od država članica, nadležno tijelo te države članice 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 nadležnog tijela druge države članice da preuzme odgovornost za provedbu jedne od njegovih inspekcija iz članka 191. stavaka 3. i 5.
7. U roku od 10 dana od primitka zahtjeva u skladu sa stavkom 6. nadležno tijelo koje je primilo zahtjev obavješćuje nadležno tijelo koje je uputilo zahtjev prihvaća li zahtjev za provedbu inspekcije. Ako prihvati zahtjev, ono postaje nadležno tijelo odgovorno za provedbu inspekcija u skladu s ovim odjeljkom.

8. Za potrebe stavka 6. i ako se zahtjev prihvati, nadležno tijelo koje je uputilo zahtjev pravodobno dostavlja relevantne informacije potrebne za provedbu inspekcije nadležnom tijelu države članice koje je prihvatilo zahtjev.

Članak 193.

Načela koja se primjenjuju na nadzor i inspekcije

1. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 218. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem načela koja se primjenjuju na:
- (a) sustav nadzora iz članka 191. stavka 1.;
 - (b) zajedničke inspekcije iz članka 192. stavka 1.;
 - (c) razmjenu informacija i suradnju pri koordiniranju inspekcija u okviru sustava nadzora između država članica i Agencije iz članka 191. stavka 2.;
 - (d) pouzdana regulatorna tijela izvan Unije iz članka 191. stavka 4. točke (a); i
 - (e) razmjenu informacija i suradnju u pogledu decentralizirane proizvodnje između nadležnih tijela država članica koja nadziru središnji pogon i decentralizirane pogone i nadležnog tijela države članice koje nadzire odobrenje za stavljanje u promet ili Agencije, ovisno o slučaju, iz članka 152. stavka 11.

2. Države članice u suradnji s Agencijom utvrđuju format i sadržaj proizvodne dozvole iz članka 146. stavka 1., odobrenja za promet na veliko iz članka 166. stavka 1., izvješća iz članka 191. stavka 9., potvrde o usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom i potvrde o usklađenosti s dobrom distribucijskom praksom iz članka 191. stavka 13. i izjave o neusklađenosti iz članka 191. stavka 14.

ODJELJAK 2.

KONTROLE

Članak 194.

Kontrole lijekova

Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da nositelj odobrenja za stavljanje u promet i, prema potrebi, nositelj proizvodne dozvole lijeka dostavi dokaz o kontrolama koje su provedene u skladu s metodama utvrđenima u Prilogu II. u odnosu na lijek ili sastojke lijeka te o kontrolama koje su provedene u međufazi proizvodnog procesa.

Članak 195.

Dostavljanje izvješća o kontroli imunoloških lijekova i lijekova dobivenih iz ljudske krvi ili plazme

Za potrebe provedbe članka 194. države članice mogu od proizvođača imunoloških lijekova i lijekova dobivenih iz ljudske krvi ili plazme zahtijevati da nadležnom tijelu država članica dostave preslike svih izvješća o kontroli, koje je potpisala kvalificirana osoba u skladu s člankom 157.

Članak 196.

Kontrola serija određenih lijekova koju provode države članice

1. Ako smatra da je to potrebno u interesu javnog zdravlja, država članica može zatražiti da nositelji odobrenja za stavljanje lijekova u promet za sljedeće lijekove dostave uzorke iz svake serije lijeka i, prema potrebi, iz bulka radi ispitivanja prije puštanja u promet od strane službenog laboratorija za kontrolu lijekova ili laboratorija koji je u tu svrhu odredila država članica:
 - (a) živa cjepiva;
 - (b) imunološki lijekovi koji se koriste za primarnu imunizaciju dojenčadi ili drugih rizičnih skupina;
 - (c) imunološki lijekovi koji se koriste u programima imunizacije u okviru javnog zdravlja;

- (d) novi imunološki lijekovi ili imunološki lijekovi proizvedeni s pomoću novih ili izmijenjenih tehnologija ili novih za određenog proizvođača, tijekom prijelaznog razdoblja koje se obično navodi u odobrenju za stavljanje u promet.

Međutim, ako je druga država članica prethodno ispitala seriju lijeka i potvrdila da je u skladu s odobrenim specifikacijama, država članica iz prvog podstavka od nositelja odobrenja za stavljanje u promet tog lijeka ne traži da dostavi uzorke iz te serije. U tom slučaju država članica iz prvog podstavka priznaje izjavu o sukladnosti koju je izdala ta druga država članica.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet, u savjetovanju sa službenim laboratorijem za kontrolu lijekova, poduzima sve što je razumno moguće kako bi uzorke dostavio na ispitivanje iz prvog podstavka na početku svojih kontrola. Države članice osiguravaju da se takvo ispitivanje dovrši u roku od 30 dana od primitka kako uzoraka tako i dokumentacije o kontrolama koje je proveo nositelj odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 194. To se razdoblje produljuje na 60 dana ako je to potrebno kako bi se dovršilo ispitivanje.

2. Ako je nacionalnim pravom države članice tako propisano u interesu 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 iz svake serije lijeka i, prema potrebi, iz bulka radi ispitivanja prije puštanja u promet od strane službenog laboratorija za kontrolu lijekova ili laboratorija koji je u tu svrhu odredila država članica, osim ako je nadležno tijelo druge države članice prethodno ispitalo predmetnu seriju i potvrdilo da je u skladu s odobrenim specifikacijama u kojem se slučaju priznaje izjava o sukladnosti koju je izdala ta druga država članica.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet, u savjetovanju sa službenim laboratorijem za kontrolu lijekova, poduzima sve što je razumno moguće kako bi uzorke dostavio na ispitivanje iz prvog podstavka na početku svojih kontrola. Države članice osiguravaju da se takvo ispitivanje dovrši u roku od 30 dana od primitka kako uzoraka tako i dokumentacije o kontrolama koje je proveo nositelj odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 194. To se razdoblje produljuje na 60 dana ako je to potrebno kako bi se dovršilo ispitivanje.

Članak 197.

Postupci pripreme lijekova dobivenih iz tvari ljudskog podrijetla

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da proizvodni procesi i postupci pročišćavanja koji se koriste u pripremi lijekova dobivenih iz tvari ljudskog podrijetla, ako to dopušta postojeće stanje tehnologije, budu odgovarajuće potvrđeni, omogućuju serije ujednačene kakvoće i jamče odsutnost specifičnih virusnih onečišćenja ili onečišćenja drugim stranim tvarima.
2. Za potrebe stavka 1. proizvođači obavješćuju nadležna tijela država članica o metodama primijenjenima za smanjenje ili uklanjanje patogenih virusa ili drugih stranih tvari koji se mogu prenositi lijekovima dobivenima iz tvari ljudskog podrijetla. Nadležno tijelo države članice može dostaviti uzorke lijeka i, prema potrebi, iz bulka radi ispitivanja od strane državnog laboratorija ili laboratorija određenog za tu svrhu, ili tijekom razmatranja zahtjeva u skladu s člankom 32. ili nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet.

Poglavlje XV.

Ograničenja odobrenjâ za stavljanje u promet

Članak 198.

Suspenzija, ukidanje ili izmjena odobrenjâ 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 mijenjaju odobrenje za stavljanje u promet ako se smatra da je lijek štetan, nedovoljno terapijski djelotvoran, 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 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, a nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije u dostatnoj mjeri odgovorio na taj rizik.
3. Odobrenje za stavljanje u promet može se suspendirati, ukinuti ili izmijeniti i ako su podaci i dokumenti kojima je potkrijepljen zahtjev kako je predviđeno u članku 7. i člancima od 10. do 15. ili prilogima od I. do V. netočni ili nisu izmijenjeni u skladu s člankom 92., ili ako nije ispunjen bilo koji od uvjeta iz članaka 47., 48. i 89. ove Direktive ili članaka 19., 20. i 21. Uredbe (EU) 2026/...⁺ ili nisu provedene kontrole iz članka 194.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Stavak 3. primjenjuje se i ako se proizvodnja lijeka ne provodi uz poštovanje podataka dostavljenih na temelju Priloga I. ili ako se kontrole ne provode u skladu s metodama kontrole utvrđenima u Prilogu II.
5. Nadležna tijela države članice ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija mogu suspendirati ili ukinuti odobrenje za stavljanje u promet za kategoriju pripravaka ili sve pripravke ako bilo koji od zahtjeva utvrđenih u članku 147. više nije ispunjen.

Članak 199.

Zabrana opskrbe lijekom ili povlačenje lijeka iz prometa

1. Ne dovodeći u pitanje mjere predviđene u članku 198., 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 da se lijek povuče iz prometa ako se smatra:
 - (a) da je lijek štetan;
 - (b) da je lijek 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 na temelju članka 194.;
 - (f) da nisu ispunjeni neki drugi zahtjev ili neka druga obveza u vezi s izdavanjem proizvodne dozvole za lijek; ili
 - (g) da je utvrđen ozbiljan rizik za okoliš ili rizik za javno zdravlje zbog uvođenja lijeka u okoliš, a nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije u dostatnoj mjeri odgovorio na taj rizik.
2. Nadležna tijela država članica ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija mogu odnosno može zabranu opskrbe lijekom ili njegovo povlačenje iz prometa ograničiti na serije koje su predmet spora.
3. Nadležna tijela država članica ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija mogu odnosno može za lijek kojim 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 200.

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 o lijekovima kod kojih se sumnja na nedostatke u kakvoći. Taj sustav obuhvaća i povlačenje lijekova od strane nositeljâ odobrenja za stavljanje u promet i povlačenje lijekova iz prometa koje nalože nadležna tijela država članica ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija, od svih relevantnih aktera u lancu opskrbe i tijekom i izvan redovnog radnog vremena. Taj sustav također omogućuje povlačenje lijekova od pacijenata koji su ih primili, prema potrebi uz pomoć zdravstvenih djelatnika.
3. Ako se sumnja da predmetni 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 akterima 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 201.

Suspenzija ili ukidanje proizvodne dozvole ili suspenzija uvoza lijekova iz trećih zemalja

Osim mjera navedenih u članku 199., nadležno tijelo države članice može suspendirati proizvodnju lijekova ili uvoz lijekova iz trećih zemalja ili suspendirati ili ukinuti proizvodnu dozvolu za određenu kategoriju pripravaka ili za sve pripravke ako se ne poštuju članci 148., 151., 157. i 194.

Članak 202.

Odbijanje, suspenzija ili ukidanje u okviru ove Direktive

1. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se odbiti, suspendirati ili ukinuti samo zbog razloga utvrđenih u ovoj Direktivi.
2. Odluke o suspenziji proizvodnje ili uvoza lijekova iz trećih zemalja, zabrani opskrbe lijekom ili povlačenju lijeka iz prometa mogu se donijeti samo zbog razloga utvrđenih u članku 198. stavku 5. i člancima 199. i 201.

Poglavlje XVI.

Opće odredbe

Članak 203.

Nadležna tijela država članica

1. Države članice određuju nadležna tijela za izvršavanje zadaća na temelju ove Direktive.
2. Države članice osiguravaju da su raspoloživa odgovarajuća financijska sredstva za osoblje i druge resurse koji su nadležnim tijelima potrebni za provedbu aktivnosti propisanih ovom Direktivom i Uredbom (EU) 2026/...⁺.
3. Nadležna tijela država članica surađuju međusobno te s Agencijom i Komisijom pri obavljanju svojih zadaća na temelju ove Direktive i Uredbe (EU) 2026/...⁺ kako bi se osigurali pravilna primjena i odgovarajuće izvršavanje. Nadležna tijela država članica međusobno dostavljaju sve odgovarajuće informacije u razumnom roku.
4. Nadležna tijela država članica mogu obrađivati osobne zdravstvene podatke iz kliničkih ispitivanja i drugih izvora, uključujući podatke iz prakse, za potrebe obavljanja svojih zadaća u području javnog zdravlja te, osobito ocjene i praćenja lijekova, radi poboljšanja pouzdanosti znanstvene ocjene ili provjere tvrdnji podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Obrada osobnih podataka na temelju ove Direktive podliježe uredbama (EU) 2016/679 i (EU) 2018/1725.

Članak 204.

Suradnja s drugim tijelima

1. Pri provedbi 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) 2024/1938, nadležna tijela država članica savjetuju s Agencijom i relevantnim tijelima osnovanima na temelju te uredbe.
2. Pri provedbi ove Direktive države članice poduzimaju potrebne mjere kako bi osigurale suradnju između nadležnih tijela odgovornih za lijekove i carinskih tijela.

3. Kako bi se unaprijedili regulatorna sigurnost i međusektorska suradnja, države članice i Agencija mogu prema potrebi zatražiti od Komisije da organizira zajedničke sastanke Agencije i relevantnih savjetodavnih i regulatornih tijela osnovanih na temelju drugih pravnih akata Unije kako bi se za potrebe ove Direktive ocijenili novi trendovi i pitanja o regulatornom statusu proizvoda i tvari te postigao dogovor o zajedničkim načelima za regulatorni status. Sažeci i zaključci s tih zajedničkih sastanaka objavljuju se, uključujući mišljenja i zaključke svakog od tih tijela. Komisija također može organizirati takve zajedničke sastanke na vlastitu inicijativu.

Članak 205.

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 predmetnih država članica međusobno razmjenjuju informacije koje su primjerene kako bi se zajamčilo poštovanje zahtjeva u vezi s dozvolama iz članka 146. i odobrenjima iz članka 166., potvrdama iz članka 191. stavka 13. ili odobrenjima za stavljanje u promet.
2. Države članice na obrazložen zahtjev elektroničkim putem šalju nadležnim tijelima druge države članice ili Agenciji izvješće iz članka 191. stavka 9.

3. Zaključci doneseni u skladu s člankom 191. stavkom 13. ili 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 slijedom inspekcije iz članka 191. stavka 1., ona bez nepotrebne odgode obavješćuje Komisiju i Agenciju. Agencija obavješćuje predmetne države članice.
5. Ako je Komisija obaviještena o tim razlikama u mišljenju, nakon savjetovanja s predmetnim 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 206.

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, povlačenju 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. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet bez nepotrebne odgode obavješćuje nadležno tijelo države članice o svim mjerama koje poduzima 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 mjera.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet izjavljuje temelji li se mjera iz prvog podstavka ovog stavka na bilo kojem od razloga utvrđenih u članku 198. ili u članku 199. stavku 1. i navodi razloge za poduzimanje te mjere.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet također dostavlja obavijest navedenu u stavku 2. ovog članka ako se mjera poduzima u trećoj zemlji i ako se takva mjera temelji na bilo kojem od razloga utvrđenih u članku 198. ili u članku 199. stavku 1.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet također obavješćuje Agenciju ako se mjera iz stavka 2. ili stavka 3. ovog članka temelji na bilo kojem od razloga utvrđenih u članku 198. ili u članku 199. stavku 1.
5. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet elektroničkim putem dostavlja obavijest navedenu u ovom članku, u formatima koje je na raspolaganje stavila Agencija. Agencija se pri sastavljanju formata savjetuje s državama članicama.
6. Agencija bez nepotrebne odgode svim državama članicama prosljeđuje obavijesti primljene u skladu sa stavkom 4.

7. 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 i da se preslika tih informacija pošalje Agenciji.
8. Agencija svake godine objavljuje popis lijekova za koje su odobrenja za stavljanje u promet odbijena, ukinuta ili suspendirana u Uniji ili koji su povučeni iz prometa ili čija je opskrba zabranjena, uključujući razloge za poduzimanje tih mjera.

Članak 207.

Obavješćivanje o odlukama

1. U svakoj odluci iz ove Direktive koju donese nadležno tijelo države članice detaljno se navode razlozi na kojima se ona temelji.
2. Svaka takva odluka dostavlja se dotičnoj stranci, zajedno s informacijama o pravnom lijeku koji je stranci dostupan u skladu s važećim zakonima te rokom za podnošenje takvog pravnog lijeka.
3. Odluke o izdavanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet objavljuju se.

Članak 208.

Odobrenje lijeka zbog 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 izdavanje odobrenja za taj lijek, država članica može odobriti stavljanje tog lijeka u promet ako je to opravdano zbog razloga povezanih s javnim zdravljem, kao što je potreba osiguravanja pristupa tom lijeku, njegove dostupnosti ili sigurnosti opskrbe tim lijekom.
2. Ako iskoristi mogućnost utvrđenu u stavku 1., država članica donosi potrebne mjere kako bi osigurala poštovanje zahtjeva iz ove Direktive, posebno onih iz poglavlja IV., VI., IX., XIII. i XIV. te članka 209. Države članice mogu odlučiti izuzeti lijekove odobrene u skladu sa stavkom 1. od zahtjeva utvrđenih u članku 77. stavcima 1. i 2.
3. Prije izdavanja odobrenja za stavljanje u promet na temelju stavka 1. država članica:
 - (a) obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet u državi članici u kojoj je predmetni lijek odobren o prijedlogu za izdavanje odobrenja za stavljanje predmetnog lijeka u promet na temelju ovog članka;

(b) može od nadležnog tijela u državi članici iz točke (a) zatražiti da dostavi preslike izvješća o ocjeni iz članka 46. stavka 3. i važećeg odobrenja za stavljanje predmetnog lijeka u promet. Ako je to od njega zatraženo, nadležno tijelo te države članice u roku od 30 dana od primitka zahtjeva dostavlja preslike izvješća o ocjeni i odobrenja za stavljanje predmetnog lijeka u promet.

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 mijenja registar lijekova iz prvog podstavka i objavljuje ga na svojim internetskim stranicama.

Članak 209.

Sankcije

1. Države članice utvrđuju pravila o sankcijama koje se primjenjuju na kršenja nacionalnih odredaba donesenih na temelju ove Direktive 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.

Te sankcije ne smiju biti manje stroge od onih koje su predviđene za kršenja nacionalnog prava 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 krivotvorenih lijekova na daljinu;
 - (b) neusklađenost s odredbama utvrđenima u ovoj Direktivi o proizvodnji, distribuciji, uvozu i izvozu djelatnih tvari;
 - (c) neusklađenost s odredbama utvrđenima u ovoj Direktivi o korištenju pomoćnih tvari;
 - (d) neusklađenost s odredbama utvrđenima u ovoj Direktivi o farmakovigilanciji;
 - (e) neusklađenost s odredbama utvrđenima u ovoj Direktivi o oglašavanju.
3. Pri određivanju sankcija prema potrebi se uzima u obzir rizik koji krivotvorenje lijekova predstavlja za javno zdravlje.

Članak 210.

Prikupljanje neiskorištenih lijekova ili lijekova kojima je istekao rok valjanosti i upravljanje njima

Države članice osiguravaju uspostavljanje prikladnog i pristupačnog sustava za prikupljanje lijekova koji nisu iskorišteni ili kojima je istekao rok valjanosti te da se pravilno upravlja prikupljenim lijekovima u skladu s primjenjivim pravom Unije i nacionalnim pravom u području okoliša, uzimajući u obzir najbolje raspoložive tehnike.

Članak 211.

Ponovno izdavanje neiskorištenih lijekova javnosti

1. Lijek prikupljen u skladu s člankom 210. ne smije se ponovno izdati pacijentima.
2. Odstupajući od stavka 1., države članice mogu dopustiti da ljekarna prikuplja određene neiskorištene lijekove koji se izdaju na liječnički recept i koji su već bili izdani pacijentima i da ih ponovno izdaje pacijentima koji su klijenti te ljekarne ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:
 - (a) lijek prikuplja i ponovno izdaje ista ljekarna koja ga je prvotno izdala;
 - (b) ljekarna je na vlastiti zahtjev dobila odobrenje nadležnog tijela države članice za ponovno izdavanje lijekova;

- (c) prikupljanje neiskorištenog lijeka ne šteti pacijentu kojem je prvotno izdan;
- (d) prikupljeni lijek nije već bio ponovno izdan;
- (e) lijek je prvotno izdan uz mogućnost ponovnog izdavanja, pri čemu je ljekarna koja ga je izdala primijenila potrebne zaštitne mjere kako bi osigurala da se lijekom neće manipulirati i da će se poštovati uvjeti njegova čuvanja i prijevoza;
- (f) ponovno izdani lijek namijenjen je za uporabu od strane pojedinačnog pacijenta, identificiranog imenom;
- (g) pacijent iz točke (f) dao je izričit pisani pristanak da mu se isporuči ponovno izdani lijek nakon što ga je ljekarna obavijestila o uporabi ponovno izdanog lijeka i o pravilima o ponovnom izdavanju utvrđenima u primjenjivom nacionalnom zakonodavstvu u skladu s ovim člankom.

3. Države članice osiguravaju da, prije nego što ponovno izda lijekove pacijentima u skladu sa stavkom 2., ljekarna:

- (a) provjeri je li predmetni lijek krivotvoren;
- (b) provjeri je li istekao rok valjanosti lijeka te je li lijek čuvan i prevožen u odgovarajućim uvjetima;

- (c) u svrhu povlačenja, istraga i nadzora evidentira naziv i broj serije lijeka, ime pacijenta od kojeg je lijek prikupljen i ime pacijenta koji lijek prima.
4. Države članice mogu utvrditi dodatne ograničavajuće uvjete pod kojima se lijekovi mogu ponovno izdavati pacijentima na njihovu državnom području.
 5. Države članice osiguravaju da se prikupljanje i ponovno izdavanje lijekova ne iskorištavaju za stjecanje ekonomske dobiti i da ponovno izdani lijekovi ne ulaze ponovno u lanac opskrbe.
 6. Države članice utvrđuju pravila o odgovornosti za potencijalnu štetu proizišlu iz uporabe lijekova koji su ponovno izdani ako je takva šteta posljedica propusta da se osiguraju odgovarajući uvjeti čuvanja ili prijevoza između prvotnog izdavanja lijeka i povratka lijeka u ljekarnu, ili propusta da se osigura da ponovno izdani lijek nije krivotvoren.
 7. Informacije o sigurnosnim oznakama sadržanima u repozitorijskom sustavu iz članka 70. stavka 2. točke (e) ne smiju se mijenjati nakon prikupljanja ili ponovnog izdavanja lijeka.
 8. Ovaj se članak ne primjenjuje na lijekove koji se nude radi prodaje na daljinu.

9. Države članice obavješćuju Komisiju o nacionalnim pravilima koja provode u okviru područja primjene ovog članka. Države članice posebno obavješćuju o:
- (a) vrstama lijekova za koje je dopušteno ponovno izdavanje u skladu s ovim člankom;
 - (b) kategorijama ljekarni koje su ovlaštene za ponovno izdavanje lijekova;
 - (c) dodatnim sigurnosnim mjerama i dodatnim ograničavajućim uvjetima uvedenima u skladu sa stavkom 2. točkom (e) i stavkom 4.

Članak 212.

Izjava o interesima

1. Kako bi zajamčile neovisnost i transparentnost, države članice osiguravaju da članovi osoblja njihova nadležnog tijela odgovornog za izdavanje odobrenja, izvjestitelji i stručnjaci koji se bave odobravanjem i nadzorom lijekova nemaju izravne ni neizravne financijske ili druge interese u farmaceutskoj industriji koji bi mogli utjecati na njihovu nepristranost i neovisnost.

Članovi osoblja nadležnog tijela odgovornog za izdavanje odobrenja, izvjestitelji i stručnjaci koji se bave odobravanjem i nadzorom lijekova sastavljaju godišnju izjavu o svojim financijskim interesima i ažuriraju tu izjavu prema potrebi.

2. Osim toga, države članice osiguravaju da njihovo nadležno tijelo objavi svoj poslovnik i poslovnike svojih odbora za odobravanje lijekova, dnevni red svojih sastanaka i zapisnike sa sastanaka, popraćene donesenim odlukama, uključujući manjinska mišljenja.

Poglavlje XVII.

Posebne odredbe koje se odnose na Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom

Članak 213.

Odredbe relevantne za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom

1. Odstupajući od članka 58. stavka 7., nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom mogu izdati odobrenja za stavljanje u promet:
 - (a) podnositeljima zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet 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 utvrđenim u poglavlju III. odjeljcima 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.

2. Odstupajući od članka 32. stavaka 7. i 8., članka 36. stavka 1. i članka 38. 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.

3. Članak 54. stavak 1. točka (e) ne primjenjuje se na Ujedinjenu Kraljevinu ni u Ujedinjenoj Kraljevini u vezi sa Sjevernom Irskom.
4. Nositelju 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. dopušteno je 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 tog lijeka u skladu sa stavkom 2.
5. Kad je riječ o ispitivanju u okviru kontrole kvalitete iz članka 9. koje se provodi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske za lijekove uvrštene na popis iz stavka 10. ovog članka, 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 9. točke (b), bez ocjenjivanja svakog pojedinog slučaja, ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:
 - (a) svaku seriju predmetnih lijekova u promet je pustila kvalificirana osoba u pogonu u Uniji ili u Sjevernoj Irskoj ili kvalificirana osoba u pogonu u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, koja primjenjuje standarde kakvoće jednakovrijedne onima utvrđenima u članku 157.;

- (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 boravi i obavlja djelatnost u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, nositelj proizvodne dozvole izjavljuje da nema na raspolaganju kvalificiranu osobu koja je 20. travnja 2022. boravila i obavljala djelatnost u Uniji.

6. Odstupajući od članka 146. stavka 1., nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom dopuštaju da nositelji odobrenja za promet na veliko iz članka 166. stavka 1. koji nemaju 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 u članku 157. stavku 3., ili u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske u skladu s člankom 9. točkom (b);
- (b) lijekovi su podvrgnuti puštanju serije u promet koje provodi kvalificirana osoba u Uniji u skladu s člankom 157. 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 157. stavku 1.;

- (c) odobrenje za stavljanje u promet predmetnog lijeka izdalo je u skladu s pravom Unije nadležno tijelo države članice ili Komisija ili, za lijekove koji se stavljaju u promet u Sjevernoj Irskoj, nadležno tijelo Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom;
 - (d) lijekovi se stavljaju na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima u Sjevernoj Irskoj.
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 157. 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 im priložena izvješća o kontroli iz članka 157. stavka 1. trećeg podstavka.
8. Ako je proizvodnu dozvolu izdalo nadležno tijelo Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom, kvalificirana osoba iz članka 155. može imati boravište i obavljati djelatnost u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske. Ovaj stavak ne primjenjuje se ako nositelj proizvodne dozvole već na raspolaganju ima kvalificiranu osobu koja je 20. travnja 2022. boravila i obavljala djelatnost u Uniji.

9. Odstupajući od članka 102. stavka 5., ako je odobrenje za stavljanje u promet izdalo nadležno tijelo Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom, kvalificirana osoba iz članka 102. stavka 4. točke (a) može imati boravište i obavljati djelatnost u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske. Ovaj se stavak ne primjenjuje ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet već na raspolaganju ima kvalificiranu osobu koja je 20. travnja 2022. boravila i obavljala djelatnost u Uniji.
10. Nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom na svojim internetskim stranicama objavljuju popis lijekova na koje primjenjuju ili namjeravaju primijeniti odstupanja utvrđena u ovom članku i osiguravaju da se popis ažurira barem svakih šest mjeseci te da se vodi na neovisan način.

Članak 214.

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 102. stavka 4., članka 155. stavka 3. i članka 213. 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 djelotvorno izvršavanje pravila iz točke (a) provođenjem, među ostalim, inspekcija i revizija kod nositelja odobrenja za stavljanje u promet, nositelja proizvodnih dozvola i veleprodajnih subjekata koji se nalaze na njihovom državnom području, te provjera na licu mjesta u njihovim prostorima u vezi s provedbom regulatornih funkcija iz točke (a).

2. Ako Komisija utvrdi da razina zaštite javnog zdravlja koju Ujedinjena Kraljevina osigurava pravilima o proizvodnji, distribuciji i uporabi lijekova i djelotvornom izvršavanju tih pravila više nije u bitnome jednakovrijedna onoj koja je zajamčena unutar Unije, ili ako Komisiji nije dostupno dovoljno informacija da bi mogla utvrditi 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 poslane 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 to razdoblje može produljiti za tri mjeseca.

3. Ako se situacija koja je bila razlog za pisanu obavijest poslanu 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 odredaba 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 počinju ponovo primjenjivati. U tom slučaju odredbe navedene u delegiranom aktu donesenom na temelju ovog stavka počinju se ponovo primjenjivati od prvog dana mjeseca koji slijedi nakon stupanja na snagu delegiranog akta donesenog na temelju ovog stavka.

Članak 215.

Odstupanja za lijekove koji se stavljaju u promet u Sjevernoj Irskoj

Odstupanja utvrđena u članku 213. stavcima 2., 6., 7. i 8. ne utječu na obveze nositelja odobrenja za stavljanje u promet da osigura kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijeka koji se stavlja u promet u Sjevernoj Irskoj utvrđene u ovoj Direktivi.

Poglavlje XVIII.

Završne odredbe

Članak 216.

Izmjena prilogâ

Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 218. radi izmjene priloga od I. do VI. radi njihove prilagodbe znanstvenom i tehničkom napretku te radi izmjene članka 23. u pogledu zahtjeva u pogledu procjene rizika za okoliš utvrđenih u stavcima 2., 3., 4. i 6. tog članka.

Članak 217.

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 Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu 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. Poslovnik Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu objavljuje se.
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 tom odboru povjerene u skladu s poglavljem III. te postupak utvrđen u članku 45.

Članak 218.

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 5. stavka 2., članka 25. stavka 5., članka 26. stavka 9., članka 27. stavaka 3. i 4., članka 31. stavaka 2. i 3., članka 68. stavka 2., članka 70. stavka 2., članka 90., članka 94. stavka 4., članka 130. stavka 3., članka 154. stavka 3., članka 157. stavka 4., članka 163., članka 164., članka 193. stavka 1. i članka 216. dodjeljuje se Komisiji na razdoblje od pet godina počevši od ... [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.

Ovlast za donošenje delegiranih akata iz članka 214. stavaka 3. i 5. dodjeljuje se Komisiji na neodređeno vrijeme počevši od ... [datum stupanja na snagu ove Direktive].

3. Europski parlament ili Vijeće u svakom trenutku mogu opozvati delegiranje ovlasti iz članka 5. stavka 2., članka 25. stavka 5., članka 26. stavka 9., članka 27. stavaka 3. i 4., članka 31. stavaka 2. i 3., članka 68. stavka 2., članka 70. stavka 2., članka 90., članka 94. stavka 4., članka 130. stavka 3., članka 154. stavka 3., članka 157. stavka 4., članka 163., članka 164., članka 193. stavka 1., članka 214. stavaka 3. i 5. i članka 216. 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 datum 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 5. stavka 2., članka 25. stavka 5., članka 26. stavka 9., članka 27. stavaka 3. i 4., članka 31. stavaka 2. i 3., članka 68. stavka 2., članka 70. stavka 2., članka 90., članka 94. stavka 4., članka 130. stavka 3., članka 154. stavka 3., članka 157. stavka 4., članka 163., članka 164., članka 193. stavka 1., članka 214. stavaka 3. i 5. ili članka 216. 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 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 219.

Izvješće

1. Komisija do ... [12 godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive] podnosi izvješće Europskom parlamentu i Vijeću o primjeni ove Direktive, uključujući ocjenu ispunjenja njezinih ciljeva i resursa potrebnih za njezinu provedbu. U okviru izvješća osobito se ocjenjuje:

- (a) revidirani okvir za razdoblja regulatorne zaštite;
- (b) odredbe za olakšavanje pristupa lijekovima utvrđene u članku 59.;
- (c) primjerenost okvira za homeopatske lijekove;
- (d) primjena prilagođenih okvira u skladu s člankom 31.

Izvješće se, među ostalim, temelji na informacijama koje su dostavile države članice.

Ako je država članica primijenila članak 59., informacije koje se dostavljaju Komisiji uključuju ocjenu kojom se utvrđuje osiguravaju li se pravilima iz tog članka pravodobna dostupnost i kontinuirana opskrba dostatnim količinama predmetnog lijeka u toj državi članici.

2. Komisija do ... [12 godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive] podnosi izvješće Europskom parlamentu i Vijeću o primjeni poglavlja VI. Izvješće se, među ostalim, temelji na informacijama koje su dostavile države članice i nositelji odobrenja za stavljanje u promet. Izvješće uključuje ocjenu kojom se utvrđuje je li razina digitalizacije predviđena u tom poglavlju i dalje primjerena. Komisija na temelju te ocjene prema potrebi podnosi zakonodavne prijedloge kako bi izmijenila ovu Direktivu ili iznijela daljnje prijedloge, među ostalim o zahtjevu za izdavanje informativne kartice isključivo u elektroničkom obliku.
3. Komisija do ... [sedam godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive] podnosi izvješće Europskom parlamentu i Vijeću o primjeni članka 23. i učinku procjene rizika za okoliš za lijekove na zaštitu zdravlja ljudi i okoliša. Izvješće se, među ostalim, temelji na informacijama koje su dostavili Agencija, nadležna tijela država članica i nositelji odobrenja za stavljanje u promet. Izvješće uključuje ocjenu kojom se utvrđuje doprinose li pravila iz članka 23. na odgovarajući način ublažavanju rizika za okoliš i javno zdravlje. Pri provedbi te ocjene Komisija uzima u obzir postojeće obveze gospodarskih subjekata u području zaštite okoliša koje su već utvrđene u pravu Unije. Komisija na temelju te ocjene prema potrebi podnosi zakonodavne prijedloge kako bi izmijenila ovu Direktivu ili iznijela daljnje prijedloge, među ostalim o proširenju područja primjene procjene rizika za okoliš na fazu proizvodnje za sve lijekove.

Članak 220.

Stavljanje izvan snage

1. Direktiva 2001/83/EZ stavlja se izvan snage s učinkom od ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive].
2. Direktiva 2009/35/EZ stavlja se izvan snage s učinkom od ... [24 mjeseca od 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 stavljenu izvan snage čitaju se u skladu s korelacijskom tablicom iz Priloga VIII.

Članak 221.

Prijelazne odredbe

1. Postupci u vezi sa zahtjevima za izdavanje odobrenja za stavljanje lijekova u promet koji su dostavljeni u skladu s člankom 19. Direktive 2001/83/EZ prije ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive] i koji su u tijeku ... [dan prije 24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive] dovršavaju se u skladu s Direktivom 2001/83/EZ.

2. Postupci koji su pokrenuti na temelju članaka 29., 30., 31. i 107.i Direktive 2001/83/EZ prije ... [18 mjeseci od datuma stupanja na snagu ove Direktive] i koji su u tijeku ... [dan prije 24 mjeseca od 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 ... [dan prije 24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive].
3. Ova se Direktiva primjenjuje i na lijekove odobrene u skladu s Direktivom 2001/83/EZ prije ... [24 mjeseca od 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 ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive].
4. Odstupajući od poglavlja VI. ove Direktive, lijekovi stavljeni u promet u skladu s Direktivom 2001/83/EZ prije ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive] mogu se i dalje stavljati u promet do ... [sedam godina od 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 ... [dan prije 24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive].

5. Odstupajući od članka 84. ove Direktive, na referentne lijekove za koje je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesen prije ... [24 mjeseca nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] primjenjuju se odredbe o razdobljima zaštite podataka iz članka 10. Direktive 2001/83/EZ kako se primjenjivala ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive].
6. Odstupajući od stavka 3. ovog članka, obveze izvješćivanja iz članka 60. ove Direktive ne primjenjuju se na lijekove odobrene u skladu s Direktivom 2001/83/EZ prije ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive].
7. Za lijekove odobrene prije ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive] za koje valjanost odobrenja za stavljanje u promet istječe nakon tog datuma, obnova odobrenja za stavljanje u promet slijedi postupke iz članka 49.
8. Lijekovi stavljeni u promet prije ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive] koji nisu u skladu sa zahtjevima iz ove Direktive mogu se stavljati u promet do iscrpljenja zaliha lijekova.

9. Zahtjev u pogledu stavljanja upute o lijeku na raspolaganje elektroničkim putem u skladu s člankom 66. stavkom 1. primjenjuje se kako slijedi:
- (a) za lijekove za koje je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesen nakon ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive] primjenjuje se odmah, pod uvjetom da se donesu provedbeni akti iz članka 66. stavka 6.;
 - (b) za lijekove odobrene prije ... [datum stupanja na snagu ove Direktive] i lijekove za koje je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesen prije ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive] primjenjuje se ... [pet godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive], osim ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet odluči ranije ispuniti zahtjev i pod uvjetom da se donesu provedbeni akti iz članka 66. stavka 6.
10. Lijekovi odobreni prije ... [datum stupanja na snagu ove Direktive] koji nisu u skladu sa zahtjevom u pogledu stavljanja upute o lijeku na raspolaganje elektroničkim putem u skladu s člankom 66. stavkom 1. mogu se nastaviti stavljati u promet, distribuirati, izdavati, prodavati i upotrebljavati dok se ne potroše zalihe tih lijekova.
11. Nadležna tijela Malte mogu zadržati na snazi odobrenja za stavljanje u promet koja su izdana, produljena ili zadržana u skladu s člankom 126.c Direktive 2001/83/EZ i koja su valjana u trenutku stupanja na snagu ove Direktive do ... [pet godina i šest mjeseci od datuma stupanja na snagu ove Direktive].

Članak 222.

Prenošenje

1. Države članice stavljaju na snagu zakone i druge propise koji su potrebni radi usklađivanja s ovom Direktivom do ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive].
One Komisiji odmah dostavljaju tekst tih mjera. Države članice primjenjuju te mjere od ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive].
2. Međutim, države članice mogu primjenjivati članak 59. ove Direktive od ... [12 mjeseci od datuma stupanja na snagu ove Direktive] u pogledu lijekova odobrenih nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive. U slučaju lijeka za koji je izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 ili Direktivom 2001/83/EZ između ... [stupanje na snagu ove Direktive] i ... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive], članak 10. stavak 1. drugi podstavak Direktive 2001/83/EZ ne primjenjuje se u državi članici koja je podnijela zahtjev u skladu s člankom 59. ove Direktive ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije stavio lijek u promet i nije ga kontinuirano isporučivao u toj državi članici u skladu s člankom 59. ove Direktive.

3. 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.
4. Države članice Komisiji dostavljaju tekst glavnih mjera nacionalnog prava koje donesu u području na koje se odnosi ova Direktiva.

Članak 223.

Stupanje na snagu

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

Članak 224.

Adresati

Ova je Direktiva upućena državama članicama.

Sastavljeno u ...

Za Europski parlament

Predsjednica

Za Vijeće

Predsjednik/Predsjednica

PRILOG I.

Informacije koje treba uključiti u zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet

1. Ime ili naziv poduzeća i stalna adresa podnositelja zahtjeva i, ako 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 takav naziv postoji za lijek, ili upućivanje na odgovarajući kemijski naziv.
4. Procjena rizika za okoliš u skladu sa zahtjevima utvrđenima u člancima 23. i 24.
5. Za lijekove za humanu primjenu koji se sastoje od genetski modificiranih organizama ili ih sadržavaju, procjena rizika za okoliš u kojoj se utvrđuju i karakteriziraju moguće opasnosti za zdravlje ljudi i životinja i okoliš. Procjena rizika za okoliš provodi se u skladu s elementima opisanima u članku 8. Uredbe (EU) 2026/...⁺ i 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.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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 (SL L 106, 17.4.2001., str. 1., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj>).

6. Opis proizvodne metode.
7. Terapijske indikacije, kontraindikacije i nuspojave.
8. Doziranje, farmaceutski oblik, način i put primjene te očekivani rok valjanosti.
9. Razlozi zbog kojih je potrebno poduzeti mjere opreza i sigurnosne mjere pri čuvanju lijeka, njegovu davanju pacijentima te zbrinjavanju otpadnih proizvoda, uz naznaku mogućih rizika koje lijek predstavlja za okoliš.
10. Opis kontrolnih metoda koje primjenjuje proizvođač.
11. Pisana potvrda da je proizvođač lijeka provedbom revizija u skladu s člankom 151. provjerio da se proizvođač djelatne tvari pridržavao načela dobre proizvođačke prakse iz članka 163. Pisana potvrda sadržava upućivanje na datum revizija i izjavu o ishodu revizije 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 uključuje sljedeće elemente:
 - (a) dokaz da podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju kvalificiranu osobu odgovornu za farmakovigilanciju;
 - (b) države članice u kojima kvalificirana osoba boravi i obavlja svoje zadaće;
 - (c) podatke za kontakt kvalificirane osobe;
 - (d) izjavu koju je potpisao podnositelj zahtjeva o tome da ima potrebna sredstva za ispunjavanje zadaća i odgovornosti navedenih u poglavlju X.;
 - (e) upućivanje na pogonu u kojem se čuva glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu za lijek.
15. Plan upravljanja rizikom u kojem se opisuje sustav upravljanja rizikom koji će podnositelj zahtjeva uvesti za predmetni lijek, zajedno sa sažetkom plana.
16. Izjava kojom se potvrđuje da klinička ispitivanja provedena izvan Europske unije ispunjavaju etičke zahtjeve Uredbe (EU) br. 536/2014.
17. Sažetak opisa svojstava lijeka u skladu s člankom 65., ogledni primjerak (*mock-up*) vanjskog pakiranja lijeka s podacima iz Priloga IV. i unutarnjeg pakiranja lijeka s podacima iz članka 69., zajedno s uputom o lijeku u skladu s člankom 67.

18. Dokument kojim se dokazuje da je proizvođač ovlašten za proizvodnju lijekova u svojoj zemlji.
19. Preslike sljedećeg:
- (a) svih odobrenja za stavljanje u promet, neovisno o tome jesu li dobivena u drugoj državi članici ili u trećoj zemlji, sažetka podataka o sigurnosti, uključujući podatke sadržane u periodičkim izvješćima o sigurnosti, ako su dostupni, i prijava sumnji na nuspojave, zajedno s popisom onih država članica u kojima je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesen u skladu s ovom Direktivom i u postupku je razmatranja;
 - (b) sažetka opisa svojstava lijeka koji je predložio podnositelj zahtjeva u skladu s člankom 65. ili koji su odobrila nadležna tijela države članice u skladu s člankom 46. i uputa o lijeku predložena u skladu s člankom 66. ili koju su odobrila nadležna tijela države članice u skladu s člankom 79.;
 - (c) pojedinosti svake odluke o odbijanju izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, bilo u Uniji ili u trećoj zemlji, i razloga za takvu odluku.

20. Preslika odluke Agencije kojom se dodjeljuje status lijeka za rijetke bolesti iz članka 66. Uredbe (EU) 2026/...⁺, zajedno s preslikom relevantnih znanstvenih zaključaka Agencije kojima se obrazlaže odluka.
21. Ako se zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet odnosi na antimikrobni lijek, sadržava i:
- (a) plan upravljanja uporabom antimikrobnih lijekova, koji posebno uključuje:
 - i. informacije o mjerama za ublažavanje rizika radi smanjenja razvoja antimikrobne rezistencije povezane s uporabom, propisivanjem i primjenom lijeka;
 - ii. informacije o tome na koji način nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava pratiti rezistenciju na antimikrobni lijek i o tome izvješćivati nadležno tijelo države članice ili Agenciju, ovisno o slučaju;
 - iii. informacije o mjerama za praćenje djelotvornosti upravljanja uporabom;
 - (b) opis posebnih zahtjeva u pogledu informacija iz članka 72;
 - (c) pojedinosti o veličini pakiranja koja odgovara uobičajenom doziranju i trajanju liječenja.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

22. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet generatora radionuklida, uz uvjete iz članaka 7. i 10., sadržava i:
- (a) opći opis sustava i detaljan opis sastavnih dijelova sustava koji mogu utjecati na sastav ili kakvoću pripravka nuklida potomka; i
 - (b) kvalitativne i kvantitativne podatke u pogledu 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

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. Ogledni primjerci 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. Izvješće stručnjaka o kakvoći
 - 2.4. Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji
 - 2.5. Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji
 - 2.6. Neklinički sažetak
 - 2.7. Klinički sažetak
- 3. Modul 3: Kemijski, farmaceutski i biološki podaci o lijekovima koji sadržavaju 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. Spremnik 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. Spremnik 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 izdavanje 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 kombinacija fiksnih doza
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 dobiveni 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
3. Posebni zahtjevi koji se odnose na modul 3
 - 3.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.
 - 3.2. Posebni zahtjevi u pogledu lijekova za gensku terapiju
 - 3.2.1. Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali
 - 3.2.1.1. Lijek za gensku terapiju koji sadržava slijed (sljedove) rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam (mikroorganizme) ili virus (viruse)
 - 3.2.1.2. Lijek za gensku terapiju koji sadržava genetski modificirane stanice
 - 3.2.2. Posebni zahtjevi
 - 3.3. Posebni zahtjevi u pogledu lijekova 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 u pogledu lijekove za naprednu terapiju koji sadržavaju medicinske proizvode

3.4.1. Lijekovi za naprednu terapiju koji sadržavaju 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 u pogledu svih lijekova za naprednu terapiju

4.2. Posebni zahtjevi u pogledu lijekova za gensku terapiju

4.2.1. Farmakologija

4.2.2. Farmakokinetika

- 4.2.3. Toksikologija
- 4.3. Posebni zahtjevi u pogledu lijekova 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 u pogledu lijekova 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 u pogledu lijekova za terapiju somatskim stanicama
 - 5.3.1. Lijekovi za terapiju somatskim stanicama u kojima se način djelovanja temelji na proizvodnji definiranih aktivnih 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 izdavanje odobrenja u skladu s člankom 8. i člankom 10. stavkom 1. prilažu se u skladu sa zahtjevima propisanim ovim Prilogom i slijede smjernice 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) („Izgled ZTD-a Europske zajednice”).
2. Podaci i dokumenti prikazuju se u pet modula: Modul 1 sadržava posebne administrativne podatke koje zahtijeva Europska unija; Modul 2 sadržava sažetak o kakvoći, neklinički i klinički sažetak, Modul 3 sadržava kemijske, farmaceutske i biološke podatke, Modul 4 sadržava neklinička izvješća, dok Modul 5 sadržava klinička izvješća. Ova dokumentacija prilaže se u jednakom formatu za sve ICH¹ regije (Europska unija, Sjedinjene Američke Države, Japan). Ovih pet modula prilaže se strogo sukladno s formatom, sadržajem i sustavom brojanog označivanja potanko opisanom u svesku 2 B obavijesti podnositeljima zahtjeva iz točke 1.

¹ Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih uvjeta za registraciju lijekova za humanu primjenu.

3. Izgled ZTD-a Europske zajednice primjenjiv je na sve vrste zahtjeva za izdavanje odobrenja bez obzira na postupak koji se primjenjuje (tj. centralizirani, međusobno priznavanje ili nacionalni) ili temelji li se na potpunom zahtjevu za izdavanje odobrenja, zahtjevu za izdavanje odobrenja prema skraćenom postupku, bibliografskom zahtjevu za izdavanje odobrenja ili zahtjevu za izdavanje odobrenja na temelju suglasnosti. 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 izdavanje odobrenja podnositelji su također dužni uzeti u obzir znanstvene smjernice koje se odnose na kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijekova za humanu primjenu koje je donio Odbor za izvorne lijekove / Odbor za lijekove za humanu primjenu i objavila Europska agencija za procjenu lijekova / Agencija i druge smjernice Unije koje se odnose na lijekove i koje je objavila 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 sa zahtjevima iz Direktive Komisije (EU) 2017/1572 i s 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, navode se sve bitne pojedinosti o bilo kojem nepotpunom ili nedovršenom farmakotoksikološkom ili kliničkom ispitivanju koje se odnosi na lijek i/ili završenim ispitivanjima koja se odnose na terapijske indikacije koje nisu obuhvaćene zahtjevom.
8. Sva klinička ispitivanja, koja se provode unutar Europske unije, moraju biti u skladu sa zahtjevima iz Uredbe (EU) br. 536/2014. Vodeći računa o tome tijekom ocjene zahtjeva, klinička ispitivanja provedena izvan Unije, a koja se odnose na lijekove namijenjene uporabi u Uniji, moraju se dizajnirati, provoditi i uključiti u izvješća u skladu s etičkim načelima i načelima dobre kliničke prakse, na temelju načela koja su istovjetna odredbama Uredbe (EU) br. 536/2014. Potrebno ih je provoditi u skladu s etičkim načelima koja su sadržana, primjerice, u Helsinškoj deklaraciji.
9. Nekliničke (farmakotoksikološke) studije trebaju se provoditi u skladu s odredbama Dobre laboratorijske prakse propisane u direktivama 2004/9/EZ² i 2004/10/EZ³ Europskog parlamenta i Vijeća.
10. Države članice također su dužne osigurati da se sva ispitivanja na životinjama provode u skladu s Direktivom 2010/63/EU.

² Direktiva 2004/9/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 11. veljače 2004. o nadzoru i provjeri dobre laboratorijske prakse (DLP) (SL L 50, 20.2.2004., str. 28., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/9/oj>).

³ Direktiva 2004/10/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 11. veljače 2004. o usklađivanju zakona i ostalih propisa u vezi s primjenom načela dobre laboratorijske prakse i provjeri njihove primjene u ispitivanju kemijskih tvari (SL L 50, 20.2.2004., str. 44., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/10/oj>).

11. S ciljem praćenja ocjene koristi i rizika, sve nove informacije koje nisu sadržane u izvornom zahtjevu za izdavanje odobrenja i sve informacije o farmakovigilanciji dostavljaju se nadležnom tijelu države članice ili Agenciji, ovisno o slučaju. Po izdavanju odobrenja za stavljanje u promet svaka promjena podataka u dokumentaciji dostavlja se nadležnim tijelima u skladu sa zahtjevima iz Uredbe Komisije (EZ) br. 1234/2008⁴ ili, ako je primjenjivo, u skladu s nacionalnim odredbama kao i zahtjevima iz izdanja Komisije „Pravila za lijekove u Europskoj zajednici”, svezak 9.

Ovaj Prilog podijeljen je na četiri različita dijela:

- u dijelu I. opisuje se format zahtjeva za izdavanje odobrenja, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje, uputu o lijeku i zahtjeve za izgled standardne dokumentacije (moduli od 1 do 5),
- u dijelu II. predviđeno je odstupanje za posebne zahtjeve za izdavanje odobrenja, tj. u slučaju provjerene medicinske uporabe, istovrsnih lijekova, lijekova kombinacija fiksnih doza, sličnih bioloških lijekova, iznimnih okolnosti i mješovitih zahtjeva (djelomično bibliografske i djelomično vlastite studije),
- dio III. odnosi se na posebne zahtjeve za podnošenje zahtjeva za biološke lijekove (Glavni spis o plazmi; Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva), radiofarmaceutike, homeopatske lijekove, biljne lijekove i lijekove za rijetke bolesti,

⁴ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj>).

- dio IV. odnosi se na lijekove za naprednu terapiju i bavi se posebnim zahtjevima u pogledu lijekova za gensku terapiju (u kojoj se koristi sustav ljudskih autolognih ili alogenih stanica ili ksenogenični sustav) i lijekove za terapiju stanicama 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 pogona 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 kako su definirane u članku 146., zajedno s popisom zemalja u kojima je dano odobrenje za stavljanje lijeka u promet, preslikama svih sažetaka opisa svojstava lijeka u skladu s člankom 65. 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, znanstvene savjete 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 65.

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 člancima od 66.

do 82. o označivanju lijekova za humanu primjenu i o uputi o lijeku te u prilogima IV i VI.

1.3.3. Ogledni primjerci (mock-ups) i uzorci

Podnositelj zahtjeva dužan je priložiti uzorak i/ili ogledni primjerak 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 člankom 65. i člankom 46. stavkom od 1.do 5. 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 8. 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, osposobljavanju 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

Ako je to primjenjivo, dokumentacija uz zahtjeve za davanje odobrenja uključuje procjenu rizika za okoliš koja sadržava pregled mogućih opasnosti koje bi primjena i/ili zbrinjavanje 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 se sastoje od genetski modificiranih organizama (GMO) ili ih sadržavaju u smislu članka 2. Direktive 2001/18/EZ.

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 provedbu te 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 prilozi 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,
- 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. toj direktivi,

- 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 potrebno 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 njegovu obrazovanju, osposobljavanju i stručnom iskustvu, te izjavu o odnosu autora i podnositelja zahtjeva.

2. MODUL 2: SAŽECI

Ovaj Modul sadržava 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 8. ove Direktive.

Ovdje se obrađuju i analiziraju kritične točke. Navode se činjenični sažeci uključujući tablične prikaze. Ta izvješća sadržavaju 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 brojčanog označivanja opisanim 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 od 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 sadržava 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 evaluaciju 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 evaluaciju 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 SADRŽAVAJU 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

Spremnik

Stabilnost

- Sažetak i zaključci ispitivanja stabilnosti
- Protokol i obveze ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja
- 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

- Spremnik
- 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

Spremnik

Stabilnost

- Sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti
- Protokol i obveze ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja
- Rezultati ispitivanja stabilnosti
- *Dodaci*
 - Prostori i oprema (samo za biološke lijekove)

- Procjena sigurnosti kontaminacije stranim tvarima
- Pomoćne tvari
- *Dodatne informacije Unije*
 - Shema validacije proizvodnog postupka lijeka
 - Medicinski proizvod
 - Ovjernica/e o prikladnosti Europske farmakopeje
 - Lijekovi koji sadržavaju 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 pakiranja 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 monografiju/e i opće/a poglavlje/a Europske farmakopeje.
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 pripremljenoj postupkom prema kojem zaostaju onečišćenja koja se ne mogu provjeriti prema monografiji, moraju se navesti ta onečišćenja i njihove najviše dopuštene granice te se mora 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 predmetnu farmakopeju. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dužan je tijelima nadležnim za predmetnu 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 Europske farmakopeje.

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 Europske uprave za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe, 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 Europske uprave za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe.
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 Glavni spis 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; ti dokumenti i podaci također se dostavljaju podnositelju zahtjeva ako se odnose na otvoreni dio Glavnog spisa 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 izdala Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe, 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 odgovarajućim 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 proizvod uređen ovom Direktivom, dokumentacija za odobrenje za stavljanje na tržište uključuje, prema potrebi, rezultate ocjenjivanja sukladnosti dijela proizvoda s relevantnim 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 predmetnu 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, i kemijski/e naziv(e).

Navodi se strukturna formula, uključujući podatke o relativnoj i apsolutnoj stereokemiji, molekulska formula, i relativna molekulska masa. U slučaju biotehnoloških 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) Za potrebe ovog Priloga „polazni materijali“, u pogledu bioloških lijekova, znači 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 biotehnološke stanične tvorevine (stanični supstrati, rekombinantni ili ne, uključujući matične stanice).

Sljedeći lijekovi smatraju se biološkim lijekovima: imunološki lijekovi i lijekovi dobiveni iz ljudske krvi i ljudske plazme; lijekovi obuhvaćeni Prilogom I. Uredbi (EU) br. 2026/...⁺; lijekovi za naprednu terapiju kako su definirani u članku 5. stavku 1. točki 8. ove Direktive.

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 djelatne(-ih) 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.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Također je potrebno navesti naziv, adresu i ulogu u proizvodnji za sve proizvođače, uključujući ugovorne proizvođače, kao i popis svih proizvodnih pogona ili objekata 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 iz 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 prihvaćanja 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 koristi se samo ako daljnja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivacija, što treba validirati te priložiti u dijelu dokumentacije o evaluaciji sigurnosti od kontaminacije virusima.
- (f) Treba navesti opis i obrazloženje značajnih izmjena proizvodnog postupka tijekom razvoja i/ili izmjene proizvodnog pogona djelatne tvari.

3.2.1.3. Karakterizacija djelatne(-ih) 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. Provjera kakvoće djelatne(-ih) 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. Poredbeni standardi ili tvari

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 pakiranje djelatne tvari

Treba priložiti opis 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) Potrebno je dostaviti podatke o protokolu i 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 točke 3. Priloga I.

- za tvari koje su obuhvaćene Europskom farmakopejom ili, ako ne tamo, nacionalnom farmakopejom jedne od država članica, navodi se glavni naslov tvari iz zaglavlja predmetne 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 pripreme, dopunjeno, gdje je to prikladno, drugim relevantnim podacima,
- za boje, navodi se oznaka utvrđena u provedbenom aktu donesenom na temelju članka 30. stavka 3. ove Direktive i/ili u Uredbi (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća⁵.

⁵ Uredba (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o prehrambenim aditivima (SL L 354, 31.12.2008., str. 16., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj>).

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.

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 molekulski 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

Ovaj odjeljak treba biti posvećen podacima o ispitivanjima tijekom razvoja provedenim da se utvrdi jesu li doza, formulacija, proizvodni postupak, spremnik, mikrobiološka svojstva i upute za korištenje lijeka odgovarajući za predviđenu upotrebu lijeka, navedenu u dokumentaciji za davanje odobrenja.

Ispitivanja opisana u ovom odjeljku 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 odjeljke 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 spremnika za čuvanje, isporuku i primjenu lijeka. Potrebno je uzeti u obzir moguću interakciju između lijeka i spremnika.
- (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 točki 6. Priloga I. na način koji će dati odgovarajući pregled vrsta korištenih postupka.

U tu svrhu, opis obuhvaća najmanje sljedeće:

- navod o svim dijelovima postupka proizvodnje, uključujući procesnu kontrolu i odgovarajuće zahtjeve kakvoće, tako da se može procijeniti može li korišteni proizvodni postupak dovesti do neželjenih promjena sastojaka farmaceutskog oblika,
- u slučaju kontinuirane proizvodnje, potrebno je dostaviti sve detalje koji se odnose na mjere opreza 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 proizvodnih pogona ili objekata 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 neophodna su 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. Provjera pomoćnih tvari

- (a) Navode se sve tvari koje su potrebne radi proizvodnje pomoćne (pomoćnih) tvari, navodeći gdje se u postupku svaka tvar koristi. Dostavljaju se podaci o kakvoći i kontroli 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 ove Direktive i/ili Uredbe (EZ) br. 1333/2008. Uz to, boje moraju udovoljavati kriterijima čistoće utvrđenima u Uredbi Komisije (EU) br. 231/2012⁶.

⁶ 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., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj>).

- (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 odjeljku koji 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, navedeni 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. Provjera kakvoće 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. Poredbeni standardi ili tvari

Potrebno je identificirati i detaljno opisati poredbene pripravke i standarde koji se koriste za provjeru kakvoće gotovog lijeka, ako nisu prethodno opisani u odjeljku koji se odnosi na djelatnu tvar.

3.2.2.7. Pakiranje gotovog lijeka

Potrebno je dostaviti opis spremnika 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 pakiranja potrebno je priložiti samo kratak opis.

Za funkcionalne materijale vanjskog pakiranja, 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. 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)
- Ostale interakcije farmakokinetičkih ispitivanja
- *Toksikologija*
 - Toksičnost pojedinačne doze
 - Toksičnost interakcija 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 interakcija ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti nakon ponovljene doze trebaju otkriti fiziološke i/ili anatomske-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 dugotrajno 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 začeća 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 evaluacije 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 bioraspoloživosti
 - Izvješća o usporednom ispitivanju bioraspoloživosti 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 korištene druge metode humanih biomaterijala

- *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 metodama farmakokinetičkog ispitivanja 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*
- Literaturni podaci

5.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće.

- (a) Klinički podaci koji se navode prema točki 12. Priloga I.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 sadržavaju sve bitne podatke poznate prije započinjanja kliničkih pokusa uključujući kemijske, farmaceutske i biološke podatke, toksikološke, farmakokinetičke 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 Uniji i kada u Uniji 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. 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 Unije, nositelj odobrenja za stavljanje u promet dužan se pobrinuti za arhiviranje dokumentacije u skladu s odredbama Uredbe (EU) br. 536/2014 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) Pojedinosti kliničkih ispitivanja navedene u točki (d) 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 evaluacije djelotvornosti i rezultate pod uvjetima tih parametara;
 - 8. statističku evaluaciju 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 izvešća o ispitivanju bioraspoloživosti, izvešća o usporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije, izvešća 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). Direktive 2001/83/EZ u njezinoj izvornoj verziji.

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. *Izvješća 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. *Izvjешća 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. *Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti*

5.2.5.1. Izvješća 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 ishodima. 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 sadržavaju 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 ZAHTEVI I DOKUMENTACIJA ZA DAVANJE ODOBRENJA

Neki lijekovi pokazuju posebna svojstva koja zahtijevaju prilagodbu svih uvjeta dokumentacije 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” iz članka 14., 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 Uniji.

- (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 sadržavaju iste sastojke posebno su važna i podnositelj zahtjeva treba staviti poseban naglasak na ove izvore.

2. ISTOVRSNSI LIJEKOVI

- (a) Zahtjevi koji se temelje na članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki i. Direktive 2001/83/EZ u njezinoj izvornoj verziji (istovrsni lijekovi) sadržavaju 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. Direktive 2001/83/EZ u njezinoj izvornoj verziji (istovrsni, tj. generički lijekovi) sadržavaju podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 dijela I. ovog Priloga zajedno s podacima koji dokazuju bioraspoloživost 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 stavljao u promet, zajedno s evaluacijom tih onečišćenja,
- evaluaciju ispitivanja bioekvivalencije ili obrazloženje o izostavljanju ispitivanja u skladu sa smjernicom o „ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije”,
- najnoviji pregled objavljenih radova bitnih za predmetnu 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,
- ako 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 sadržava 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. BIOSLIČNI LIJEKOVI

Odredbe članka 10. stavka 1. točke (a) podtočke iii. Direktive 2001/83/EZ u njezinoj izvornoj verziji 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 izdavanje odobrenja za stavljanje u promet biološkog lijeka kako je definiran u članku 5. stavku 1. točki 14., koji se referira na izvorni lijek kojem je izdano odobrenje za stavljanje u promet u Uniji, 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 KOMBINACIJA FIKSNIH DOZA

Zahtjevi na temelju članka 10. stavka 1. točke (b) Direktive 2001/83/EZ u njezinoj izvornoj verziji odnose se na nove lijekove koji sadržavaju najmanje dvije djelatne tvari koje prethodno nisu odobrene kao lijekovi kombinacija fiksnih doza.

Uz zahtjev za novu kombinaciju djelatnih tvari podnosi se cjelokupna dokumentacija (moduli 1 do 5). Ako je primjenjivo, navode se i podaci o proizvodnim pogonima i evaluaciji sigurnosti kontaminacije slučajnim agensima.

6. DOKUMENTACIJA ZA DAVANJE ODOBRENJA U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Ako, kako je predviđeno u članku 48. stavcima 1. i 2. 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 je ona dokumentacija zahtjeva 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 prihvatanju 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 dobiveni iz krvne plazme

Za lijekove dobivene iz ljudske krvi ili plazme i odstupajući od odredbi Modula 3, dokumentacija navedena u „Podacima vezanim uz polazne materijale i sirovine” za polazne materijale dobivene iz ljudske krvi/plazme, može se nadomjestiti Glavnim spisom o plazmi ovjerenim u skladu s ovim dijelom.

(a) Načela

U smislu ovog priloga:

- Glavni spis o plazmi označava zasebnu dokumentaciju, odvojenu od zahtjeva za davanje odobrenja, koja sadržava 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 Uredbi (EU) 2017/745.

- Svaki centar ili ustanova za frakcioniranje/obradu krvne plazme priprema i obnavlja detaljne bitne podatke iz Glavnog spisa o plazmi.
- Podnositelj zahtjeva za stavljanje lijeka u promet ili nositelj odobrenja predaje Glavni spis o plazmi Agenciji ili nadležnom tijelu. Ako podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja nije i vlasnik Glavnog spisa o plazmi, Glavni spis o plazmi treba biti dostupan podnositelju zahtjeva odnosno nositelju odobrenja, kako bi ga predao nadležnom tijelu. U svakom slučaju, podnositelj zahtjeva odnosno nositelj odobrenja preuzima odgovornost za lijek.
- Nadležno tijelo koje ocjenjuje zahtjev za davanje odobrenja ne odlučuje o zahtjevu prije nego Agencija izda ovjernicu.
- Dokumentacija za davanje odobrenja, koja sadržava derivate dobivene iz krvne plazme mora se referirati na Glavni spis o plazmi koji se odnosi na plazmu koja se koristi kao polazni materijal/sirovina.

(b) Sadržaj

U skladu s Uredbom (EU) 2024/1938 koji se odnosi na zahtjeve za darovatelje i ispitivanje darovanog materijala, Glavni spis o plazmi uključuje podatke o plazmi koja se koristi kao polazni materijal/sirovina, a posebno:

1. Porijeklo plazme

- 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. 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. 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, Glavni spis o plazmi sadržava 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 iz članka 2. Uredbe (EU) br. 536/2014.

(c) Evaluacija i ovjeravanje

- Što se tiče lijekova koji još nisu odobreni, podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja predaje potpunu dokumentaciju nadležnom tijelu, uz koju prilaže Glavni spis o plazmi ako isti još ne postoji.

- Glavni spis o plazmi podliježe znanstvenoj i tehničkoj ocjeni, koju obavlja Agencija. Pozitivna ocjena rezultirat će potvrdom o sukladnosti sa zakonodavstvom Unije za Glavni spis o plazmi, uz koju se izdaje izvješće o ocjeni. Izdana ovjernica vrijedi na čitavom području Unije.
- Glavni spis o plazmi dopunjuje se i ponovno ovjerava jednom godišnje.
- Naknadno uvedene promjene Glavnog spisa o plazmi moraju slijediti postupak ocjene propisan Uredbom (EZ) br. 1234/2008 o ispitivanju izmjena uvjeta za davanje odobrenja koje je obuhvaćeno područjem primjene Uredbe (EU) 2026/...⁺. Uvjeti za ocjenu ovih izmjena utvrđeni su Uredbom (EZ) br. 1234/2008.
- 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 Glavnog spisa o plazmi za predmetni(e) lijek(ove).

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- Odstupajući odredbi druge alineje ove točke (ocjena i ovjeravanje), ako Glavni spis o plazmi odgovara samo lijekovima iz krvi/plazme čije je odobrenje za stavljanje u promet ograničeno na pojedine države članice, znanstvenu i tehničku ocjenu navedenog Glavnog spisa o plazmi obavlja nadležno tijelo te države članice.

1.2. Cjepiva

Kada se cjepiva koja se primjenjuju kod ljudi, i odstupajući od odredbi Modula 3 o djelatnim tvarima, temelje na sustavu Glavnog spisa o antigenu cjepiva, primjenjuju se sljedeći uvjeti.

Dokumentacija za davanje odobrenja za sva cjepiva osim onog protiv ljudske gripe obvezno uključuje Glavni spis o antigenu cjepiva za svako antigensko cjepivo koje je djelatna tvar toga cjepiva.

(a) Načela

U smislu ovog priloga:

- Glavni spis o antigenu cjepiva označava zasebni dio dokumentacije zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet cjepiva, koji sadržava 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 sadržava najmanje dva različita antigena, koja su namijenjena sprječavanju jedne ili nekoliko zaraznih bolesti.
- Monovalentno cjepivo je cjepivo koje sadržava jedan antigen namijenjen sprječavanju samo jedne zarazne bolesti.

(b) Sadržaj

Glavni spis 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. Spremnik djelatne tvari.
7. Stabilnost djelatne tvari.

(c) Procjena i ovjeravanje

- Za nova cjepiva, koja sadržavaju novo antigensko cjepivo, podnositelj zahtjeva nadležnom tijelu predaje potpunu dokumentaciju zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet uključujući sve Glavne spise o antigenu cjepiva koje odgovaraju svakom pojedinom antigenskom cjepivu koje je dio novog cjepiva, gdje već ne postoji glavni spis za pojedino antigensko cjepivo. Agencija obavlja znanstvenu i tehničku ocjenu svakog Glavnog spisa o antigenu cjepiva. Pozitivna ocjena rezultira ovjernicom o usklađenosti s europskim zakonodavstvom za svaki Glavni spis o antigenu cjepiva, uz koju se izdaje izvješće o ocjeni. Ovjernica vrijedi na čitavom području Unije.
- 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 Uniji ili ne.

- Izmjene sadržaja Glavnog spisa o antigenu cjepiva za cjepivo odobreno u Uniji podliježu znanstvenoj i tehničkoj ocjeni koju obavlja Agencija u skladu s postupkom utvrđenim u Uredbi (EZ) br. 1234/2008. U slučaju pozitivne ocjene, Agencija izdaje ovjernicu o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za Glavni spis o antigenu cjepiva. Izdana ovjernica vrijedi na čitavom području Unije.
- Odstupajući od odredbi prve, druge i treće alineje ove točke (ocjena i ovjeravanje), ako Glavni spis 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 navedenog Glavnog spisa 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 Glavnog spisa o antigenu cjepiva za predmetni lijek / predmetne lijekove.

2. RADIOFARMACEUTICI I PREKURSORI

2.1. Radiofarmaceutici

U smislu ovog poglavlja, za zahtjeve za davanje odobrenja koji se temelje na članku 17. stavku 1. i točki 22. Priloga I. potrebno je prirediti cjelovitu dokumentaciju koja sadržava 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 radiofarmaceutske 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, ako je to primjenjivo:

Modul 3

Odredbe Modula 3 odnose se na registraciju radiofarmaceutskih prekursora, kao što je već definirano (točke od (a) do (i)), ako je to primjenjivo.

Modul 4

U svezi toksičnosti pojedinačne i ponovljene doze, navode se rezultati ispitivanja provedenih u skladu s odredbama vezanim uz dobru laboratorijsku praksu utvrđenu u direktivama 2004/9/EZ i 2004/10/EZ, 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, kako su definirani u članku 5. stavka . točke 67..

Modul 3

Odredbe Modula 3 odnose se na dokumente podnijete u skladu s člankom 131. stavko, 2. za pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova iz članka 130. stavka 1., kao i na dokumente za davanje odobrenja za ostale homeopatske lijekova iz članka 137. stavka 1. sa sljedećim izmjenama.

(a) Nazivlje

Latinski naziv homeopatskog izvora naveden u dokumentaciji zahtjeva 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 provesti zbog 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 130. 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, adresu i odgovornost svakog dobavljača, uključujući ugovorne dobavljače, te svaki predloženi pogon 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 svaki predloženi proizvodni pogon 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, ako je to primjenjivo, korišteni u potpornim literaturnim podacima, kao i biljne tvari i biljni pripravci, ako je to primjenjivo, sadržani kao djelatna tvar/tvari u biljnim lijekovima za koje je podnjet 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 Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe.

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 ZA LIJEČENJE TEŠKIH I RIJETKIH BOLESTI („ORPHAN” LIJEKOVI)

- U slučaju lijeka za liječenje teških i rijetkih bolesti, a u smislu Uredbe (EU) 2026/...⁺, 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 14. 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 4. stavaka 1., 4., 5. i 6. ove Direktive.

DIO IV.

LIJEKOVI ZA NAPREDNU TERAPIJU

1. UVOD

Zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članku 5. stavku 1. trebaju slijediti zahtjeve za oblik dokumentacije (moduli 1, 2, 3, 4 i 5) kako je navedeno u dijelu I. ovog Priloga.

⁺ SL: molimo u tekst unijeti broj uredbe iz dokumenta ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Primjenjuju se tehnički zahtjevi za module 3, 4 i 5 za biološke lijekove kako je navedeno u dijelu I. ovog Priloga. Posebni zahtjevi u pogledu lijekova 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 utemeljen na procjeni rizika 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 navedenu 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 primjenjuju se definicije utvrđene u Uredbi (EZ) br. 1394/2007.

3. POSEBNI ZAHTEVI 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 Uredbom (EU) 2024/1938.

3.2. Posebni zahtjevi u pogledu lijekova za gensku terapiju

3.2.1. *Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali*

3.2.1.1. Lijek za gensku terapiju koji sadržava 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 sadržava 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 sastoje od virusa ili virusnih vektora, polazni materijali trebaju biti komponente iz kojih se dobiva virusni vektor tj. matični sjemenski virusni vektor ili plazmidi koji se koriste za transfekciju pakirnih 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 sadržavaju 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 u pogledu lijekova 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 u pogledu lijekova 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 Uredbom (EU) 2024/1938. 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 zarazne agense, 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 mikrobnj agensi i stanične kontaminante), vijabilnost, potentnost, kariologiju, tumorigenost 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, strukturna 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 u pogledu lijekova za naprednu terapiju koji sadržavaju medicinske proizvode

3.4.1. *Lijekovi za naprednu terapiju koji sadržavaju 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 5. točki 9.*

Za stanični ili tkivni dio kombiniranog lijeka za naprednu terapiju primjenjuju se posebni zahtjevi u pogledu lijekova za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva utvrđeni u odjeljku 3.3., a u slučaju genetski modificiranih stanica primjenjuju se posebni zahtjevi u pogledu lijekova 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. Uredbi (EU) 2017/745;

- (c) prema potrebi, dokaz o usklađenosti medicinskog proizvoda ili medicinskog proizvoda za ugradnju sa zahtjevima u vezi s BSE/TSE utvrđenima u Uredbi Komisije (EU) br. 722/2012⁷;
- (d) ako postoje, rezultate svake ocjene dijela medicinskog proizvoda ili dijela medicinskog proizvoda za ugradnju koju je izvršilo prijavljeno tijelo, u skladu s Uredbom (EU) 2017/745.

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 Uredbom (EU) 2017/745. 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.

⁷ Uredba Komisije (EU) br. 722/2012 od 8. kolovoza 2012. o posebnim zahtjevima u vezi sa zahtjevima utvrđenim u direktivama Vijeća 90/385/EEZ i 93/42/EEZ s obzirom na aktivne medicinske proizvode za ugradnju i medicinske proizvode proizvedene korištenjem tkiva životinjskog podrijetla (SL L 212, 9.8.2012., str. 3., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/722/oj>).

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 transgenične 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 u pogledu lijekova 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. Ako 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) Reproktivna 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
 - 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 u pogledu lijekova 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 imunitoksične učinke.
- (e) U slučaju proizvoda koji se temelje na stanicama a sadržavaju životinjske stanice potrebno je obuhvatiti povezane specifične sigurnosne interese kao što je prenošenje ksenogenih patogena ljudima.

5. POSEBNI ZAHTJEVI 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 za 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 u pogledu lijekova 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 u pogledu lijekova 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 u pogledu proizvoda 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, popravljjanje 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 u pogledu kvalifikacija kvalificirane osobe

1. Kvalificirana osoba iz članka 155. mora imati dokaz o stručnoj spremi stečenoj na temelju završenog sveučilišnog studija, ili studija koji je predmetna država članica priznala kao jednakovrijedan, u trajanju od najmanje četiri godine teorijske i praktične nastave, iz jedne ili više sljedećih znanstvenih disciplina: farmacije, medicine, veterinarske medicine, kemije, farmaceutske kemije i tehnologije, biologije, biomedicinskog inženjerstva i biotehnologije te kemijskog inženjerstva.

Međutim, najmanje trajanje sveučilišnog studija ili studija koji je predmetna država članica priznala kao jednakovrijedan može biti tri i pol godine ako je nakon studija uslijedilo razdoblje teorijskog i praktičnog osposobljavanja u trajanju od najmanje godine dana, koje uključuje razdoblje osposobljavanja od najmanje šest mjeseci koje je obavljeno u javnoj ljekarni, potkrijepljeno ispitom na sveučilišnoj razini.

Ako istodobno postoje dva sveučilišna studija ili dva studija koja je država članica priznala kao jednakovrijedne i ako jedan od tih studija traje četiri godine, a drugi tri godine, za trogodišnji studij ili njemu priznati jednakovrijedni studij, smatra se da ispunjava uvjet propisanog trajanja navedenog u drugom podstavku ako dokaze o stručnoj spremi koji se izdaju nakon završetka oba studija predmetna država članica priznaje kao jednakovrijedne.

Studij mora obuhvaćati teorijsku i praktičnu nastavu iz najmanje sljedećih osnovnih predmeta:

- (a) fizike;
- (b) opće i anorganske kemije;
- (c) organske kemije;
- (d) analitičke kemije;
- (e) farmaceutske kemije, uključujući analizu lijekova;
- (f) biokemije;
- (g) fiziologije;
- (h) mikrobiologije;
- (i) farmakologije;
- (j) farmaceutske tehnologije;
- (k) toksikologije.

Nastava iz tih predmeta mora biti uravnotežena kako bi se dotičnoj osobi omogućilo da ispuni obveze navedene u članku 157.

U slučaju da osoba nema dokaze o stručnoj spremi navedene u prvoj podtočki ili inače ne ispunjava kriterije utvrđene u ovoj točki, nadležno tijelo države članice osigurava da dotična osoba pruži dokaze o odgovarajućem znanju iz tih predmeta.

2. Kvalificirana osoba mora imati praktično iskustvo od najmanje dvije godine stečeno na radnom mjestu s punim radnim vremenom ili jednakovrijedno iskustvo stečeno tijekom razmjerno duljeg razdoblja, u jednom ili više poduzeća ili subjekata koji ne obavljaju gospodarsku djelatnost, a koji su ovlašteni proizvođači, tijekom kojeg vremena je kvalificirana osoba morala steći dostatno znanje o proizvodnji, ispitivanju, lancima opskrbe, dobroj proizvođačkoj praksi i sustavima farmaceutске kakvoće kao i o regulatornim postupcima i sadržaju dokumentacije kako bi se mogla osigurati kakvoća lijekova. Ako sveučilišni studij ili studij koji je predmetna država članica priznala kao jednakovrijedan kako je navedeno u točki 1. traje najmanje pet godina, nadležno tijelo države članice može skratiti trajanje praktičnog iskustva za godinu dana.
3. Ako je u trenutku početka primjene Druge direktive Vijeća 75/319/EEZ¹ pojedina osoba u državi članici obavljala aktivnosti kvalificirane osobe, kako je navedeno u članku 155., a pritom nije bila usklađena s ovim Prilogom, ta osoba može nastaviti obavljati te aktivnosti u Uniji.

¹ Druga direktiva Vijeća 75/319/EEZ od 20. svibnja 1975. o usklađivanju odredbi utvrđenih zakonom i drugim propisima za zaštićene lijekove (SL L 147, 9.6.1975., str. 13., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/1975/319/oj>).

4. Ako je nositelj diplome, potvrde ili drugog dokaza o stručnoj spremi stečenih na temelju završenog sveučilišnog studija ili drugog studija koji je predmetna država članica priznala kao jednakovrijedan, iz znanstvenog područja koje mu omogućuje obavljanje aktivnosti kvalificirane osobe iz članka 155. u skladu sa zakonima te države članice može se, započeo studij prije 21. svibnja 1975., tu osobu može se smatrati kvalificiranom za obavljanje zadaća kvalificirane osobe, kako je navedeno u članku 155., u toj državi članici pod uvjetom da je ta osoba najmanje dvije godine prije 21. svibnja 1985. u jednom ili više poduzeća ili neprofitnih subjekata ovlaštenih za proizvodnju obavljala sljedeće aktivnosti: nadzor proizvodnje ili kvalitativnu i kvantitativnu analizu djelatnih tvari te potrebna ispitivanja i provjere pod neposrednim vodstvom kvalificirane osobe iz članka 155. u svrhu osiguranja kakvoće lijekova.
-

PRILOG IV.

Podaci za označivanje

Na vanjskom pakiranju lijekova odnosno ako nema vanjskog pakiranja, na unutarnjem pakiranju moraju se nalaziti sljedeći podaci:

- (a) naziv lijeka, među ostalim i na Brailleevu pismu, , jačina, ako je primjenjivo, među ostalim i na Brailleevu pismu, i farmaceutski oblik, ako je primjenjivo, među ostalim i na Brailleevu pismu, te, ako je primjenjivo, je li lijek namijenjen dojenčadi, djeci ili odraslima;
- (b) ako lijek sadržava do tri djelatne tvari međunarodni nezaštićeni naziv (INN), osim ako je već dio naziva lijeka, ili ako INN ne postoji, uobičajeni naziv;
- (c) kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari, navedenih prema njihovim uobičajenim nazivima, izražen po dozi ili jedinici ili ovisno o obliku primjene po danom volumenu ili masi;
- (d) farmaceutski oblik i sadržaj po masi, volumenu ili broju doza lijeka;
- (e) popis pomoćnih tvari koje imaju poznato djelovanje ili učinak i koje su navedene u detaljnim smjernicama objavljenima u skladu s člankom 80.;

- (f) način primjene te, ako je potrebno, put primjene. Treba biti ostavljen prostor za navođenje propisane doze;
- (g) posebno upozorenje da lijek treba čuvati izvan dohvata i pogleda djece;
- (h) posebno upozorenje o lijeku, ako je potrebno;
- (i) jasno naznačen istek roka valjanosti (mjesec/godina);
- (j) posebne mjere opreza u vezi čuvanjem, ako ih ima;
- (k) posebne mjere opreza u vezi sa zbrinjavanjem neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka te upućivanje na prikladni sustav prikupljanja koji se primjenjuje;
- (l) naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet i, ako je primjenjivo, naziv predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
- (m) broj odobrenja za stavljanje u promet;
- (n) broj proizvodne serije;

- (o) za lijekove koji se izdaju bez liječničkog recepta, upute za uporabu;
 - (p) za lijekove osim radiofarmaceutika iz članka 69. stavka 1., sigurnosne oznake koje proizvođačima, veleprodajnim subjektima, ljekarnicima i drugim fizičkim ili pravnim osobama koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima te nadležnim tijelima država članica ili Agenciji, ovisno o slučaju, omogućavaju:
 - i. provjeru autentičnosti lijeka, i
 - ii. identifikaciju svakog pojedinačnog pakiranja,kao i uređaja koji omogućava da se provjeri je li vanjskim pakiranjem manipulirano.
-

PRILOG V.

Sadržaj sažetka opisa svojstava lijeka

Sažetak opisa svojstava lijeka iz članka 64. mora sadržavati sljedeće informacije, prema navedenom redoslijedu:

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. Koriste se uobičajeni naziv ili kemijski opis;
3. farmaceutski oblik;
4. klinički podaci:
 - 4.1. terapijske indikacije;
 - 4.2. doziranje i način primjene za odrasle i, prema potrebi, za djecu;
 - 4.3. kontraindikacije;
 - 4.4. posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi te, u slučaju imunoloških lijekova, sve posebne mjere opreza za osobe koje rukuju takvim lijekovima i daju ih pacijentima te sve mjere opreza za pacijente;

- 4.5. interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija;
- 4.6. primjena tijekom trudnoće, dojenja i razdoblja u kojima osobe pokušavaju zatrudnjeti te informacije o učincima na plodnost;
- 4.7. utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima;
- 4.8. neželjeni učinci, uključujući standardizirani tekst u kojem se izričito zahtijeva od zdravstvenih djelatnika da prijave sve sumnje na nuspojave putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. ili drugih sredstava i u kojem se navode različiti načini prijavljivanja koji su na raspolaganju (elektroničko prijavljivanje, poštanska adresa ili drugi načini) u skladu s člankom 110. stavkom 1. drugim podstavkom;
- 4.9. predoziranje (simptomi, hitne mjere koje treba poduzeti, protuotrovi);
- 5. farmakološka svojstva:
 - 5.1. farmakodinamička svojstva;
 - 5.2. farmakokinetička svojstva;
 - 5.3. neklinički podaci o sigurnosti;
- 6. farmaceutske podatke:
 - 6.1. popis pomoćnih tvari;
 - 6.2. glavne inkompatibilnosti;

- 6.3. rok valjanosti i, kada je to potrebno, rok valjanosti nakon rekonstitucije ili razrjeđivanja lijeka ili nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja;
 - 6.4. mjere opreza u vezi s čuvanjem;
 - 6.5. vrsta i sadržaj spremnika;
 - 6.6. mjere opreza koje se poduzimaju za zbrinjavanje lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka, ako je primjenjivo; te, u slučaju antimikrobnih lijekova, upozorenje da neprikladno zbrinjavanje lijeka doprinosi antimikrobnoj rezistenciji;
 - 7. ime i adresu nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;
 - 8. brojeve odobrenja za stavljanje u promet;
 - 9. datum prvog odobrenja za stavljanje u promet ili obnove odobrenja za stavljanje u promet;
 - 10. datum revizije teksta;
 - 11. za radiofarmaceutike, potpune podatke o internoj radijacijskoj dozimetriji;
 - 12. za radiofarmaceutike, dodatne detaljne upute za magistralni pripravak i kontrolu kvalitete takvog pripravka i prema potrebi najdulje vrijeme čuvanja tijekom kojega međupripravak, kao što je eluat ili farmaceutik spreman za primjenu odgovara specifikacijama.
-

PRILOG VI.

Sadržaj upute o lijeku

Uputa o lijeku iz članka 67. mora sadržavati sljedeće informacije, prema navedenom redoslijedu:

1. za identifikaciju lijeka:
 - (a) naziv lijeka s jačinom i farmaceutskim oblikom te, ako je primjenjivo, je li lijek namijenjen dojenčadi, djeci ili odraslima. Uobičajeni naziv mora se navesti ako lijek sadržava samo jednu djelatnu tvar i ako je naziv lijeka izmišljeni naziv;
 - (b) farmakoterapijska skupina ili način djelovanja lijeka naveden na jeziku koji je lako razumljiv pacijentu;
2. terapijske indikacije;
3. popis informacija koje je potrebno znati prije uzimanja lijeka:
 - (a) kontraindikacije;
 - (b) odgovarajuće mjere opreza pri primjeni;
 - (c) interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija (npr. s alkoholom, duhanom, hranom i biljnim proizvodima) koji mogu utjecati na djelovanje lijeka;

(d) posebna upozorenja;

4. potrebne i uobičajene upute za ispravnu primjenu lijeka, posebno:

(a) dozu i doziranje;

(b) metodu, uključujući sve potrebne korake za pripremu i uporabu svih potrebnih uređaja za mjerenje ili uzimanje i, prema potrebi, put primjene;

(c) učestalost primjene, pri čemu se prema potrebi navodi 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) postupak u slučaju predoziranja (kao što su simptomi i hitne mjere koje treba poduzeti);

(f) što učiniti u slučaju neuzimanja jedne ili više doza lijeka;

(g) upozorenje, ako je potrebno, o riziku od pojave tegoba kod prestanka uzimanja lijeka;

(h) specifičnu preporuku za savjetovanje s liječnikom ili ljekarnikom, prema potrebi, radi pojašnjenja u vezi s primjenom lijeka;

5. opis nuspojava koje bi se mogle javiti pri uobičajenoj primjeni lijeka i, prema potrebi, postupak u slučaju nuspojava, uključujući standardizirani tekst u kojem se izričito zahtijeva od pacijenata da sve sumnje na nuspojave prijave svojem liječniku, ljekarniku, zdravstvenom djelatniku ili izravno putem nacionalnog sustava za prijavljivanje i u kojem se navode različiti načini prijavljivanja koji su na raspolaganju (elektroničko prijavljivanje, poštanska adresa ili drugi načini) u skladu s člankom 110. stavkom 1. drugim podstavkom;
6. upućivanja na sljedeće:
- (a) datum isteka roka valjanosti naveden na oznaci uz upozorenje da se lijek ne smije upotrebljavati nakon tog datuma;
 - (b) mjere opreza u vezi s čuvanjem, prema potrebi;
 - (c) upozorenje o vidljivim znakovima kvarenja, prema potrebi;
 - (d) potpuni kvalitativni sastav (djelatnih i pomoćnih tvari) te kvantitativni sastav djelatnih tvari navedenih uobičajenim nazivima za svaku vrstu i veličinu pakiranja lijeka;
 - (e) farmaceutski oblik i sadržaj u masi, volumenu ili jedinicama doze za svaku vrstu i veličinu pakiranja lijeka;
 - (f) informacije o tome gdje je uputa dostupna u oblicima pristupačnima osobama s invaliditetom;

(g) naziv, adresu i e-adresu nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i, ako je primjenjivo, naziv predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje u promet u državama članicama;

(h) naziv i adresu proizvođača;

7. datum posljednje revizije upute o lijeku.

8. Za antimikrobne lijekove, odjeljak koji sadržava globalni simbol antimikrobne rezistencije, posebne informacije o predmetnom lijeku te informacije o antimikrobnoj rezistenciji i o važnosti odgovarajuće uporabe i zbrinjavanja antimikrobnih lijekova iz članka 72. stavka 2.

U popisu informacija 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) navodi se, ako je prikladno, mogući utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima;

(c) navode se pomoćne tvari čije je poznavanje važno za sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka.

PRILOG VII.

Područja za prilagođene okvire iz članka 31.

Lijekovi koji sadržavaju bakteriofage, u slučajevima u kojima lijek ima promjenjiv sastav ovisno o specifičnom 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 3.	—	Članak 1. stavak 3. i članak 146. stavak 1. druga rečenica
Članak 2. stavak 2.	—	Članak 1. stavak 4.
Članak 3. stavci 1. i 2.	—	Članak 1. stavak 5. prvi podstavak točke (a) i (b)
—	—	Članak 1. stavak 5. drugi podstavak
Članak 3. stavak 3.	—	Članak 1. stavak 6. točka (a)
—	—	Članak 1. stavak 6. točka (b)
Članak 4. stavak 5.	—	Članak 1. stavak 7.
Članak 4. stavak 3.	—	Članak 1. stavak 8.
Članak 4. stavak 4.	—	Članak 1. stavak 9.
—	—	Članak 2.
Članak 3. stavak 7.	—	Članak 3. stavci 1., 2. i 3.
—	—	Članak 3. stavci od 4. do 8.
Članak 5. stavak 1.	—	Članak 4. stavak 1.
—	—	Članak 4. stavci 2. i 3.
Članak 5. stavak 2.	—	Članak 4. stavak 4.
Članak 5. stavak 3.	—	Članak 4. stavak 5.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 5. stavak 4.	—	Članak 4. stavak 6.
Članak 1. točka 2.	—	Članak 5. stavak 1. točka 1.
Članak 1. točka 3.	—	Članak 5. stavak 1. točka 2.
Članak 1. točka 3.a	—	Članak 5. stavak 1. točka 3.
Prilog I. dio I. odjeljak 3.2.1.1. točka (b) prvi podstavak	—	Članak 5. stavak 1. točka 4.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 5.
Članak 1. točka 3.b	—	Članak 5. stavak 1. točka 6.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 7.
Članak 1. točka 4.a	—	Članak 5. stavak 1. točka 8.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 9.
Članak 1. točka 4. podtočka (b)	—	Članak 5. stavak 1. točka 10.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 11.
Članak 10. stavak 2. točka (a)	—	Članak 5. stavak 1. točka 12.
Članak 10. stavak 2. točka (b)	—	Članak 5. stavak 1. točka 13.
Prilog I. dio I. odjeljak 3.2.1.1. točka (b) treći podstavak	—	Članak 5. stavak 1. točka 14.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 15.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 16.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 17.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 18.
Članak 1. točka 6.	—	Članak 5. stavak 1. točka 19.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 1. točka 7.	—	Članak 5. stavak 1. točka 20.
Članak 1. točka 8.	—	Članak 5. stavak 1. točka 21.
Članak 1. točka 9.	—	Članak 5. stavak 1. točka 22.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 23.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 24.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 25.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 26.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 27.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 28.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 29.
Članak 1. točka 4. podtočka (a)	—	Članak 5. stavak 1. točka 30.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 31.
Prilog I. dio IV. odjeljak 2.1.	—	Članak 5. stavak 1. točka 32.
Prilog I. dio IV. odjeljak 2.2.	—	Članak 5. stavak 1. točka 33.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 34.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 35.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 36.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 37.
Članak 1. točka 28.c	—	Članak 5. stavak 1. točka 38.
Članak 1., članak 28.b	—	Članak 5. stavak 1. točka 39.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 40.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 1. točka 28.	—	Članak 5. stavak 1. točka 41.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 42.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 43.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 44.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 45.
Članak 1. točka 16.	—	Članak 5. stavak 1. točka 46.
Članak 1. točka 28.a	—	Članak 5. stavak 1. točka 47.
Članak 1. točka 18.a	—	Članak 5. stavak 1. točka 48.
Članak 1. točka 26.	—	Članak 5. stavak 1. točka 49.
Članak 1. točka 24.	—	Članak 5. stavak 1. točka 50.
Članak 1. točka 23.	—	Članak 5. stavak 1. točka 51.
Članak 1. točka 25.	—	Članak 5. stavak 1. točka 52.
Članak 1. točka 20.	—	Članak 5. stavak 1. točka 53.
Članak 1. točka 21.	—	Članak 5. stavak 1. točka 54.
Članak 1. točka 22.	—	Članak 5. stavak 1. točka 55.
Članak 1. točka 33.	—	Članak 5. stavak 1. točka 56.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 57.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 58.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 59.
Članak 1. točka 26.a	—	Članak 5. stavak 1. točka 60.
Članak 1. točka 15.	—	Članak 5. stavak 1. točka 61.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 1. točka 28.d	—	Članak 5. stavak 1. točka 62.
Članak 1. točka 28.e	—	Članak 5. stavak 1. točka 63.
Članak 1. točka 11.	—	Članak 5. stavak 1. točka 64.
Članak 1. točka 12.	—	Članak 5. stavak 1. točka 65.
Članak 1. točka 13.	—	Članak 5. stavak 1. točka 66.
Članak 1. točka 5.	—	Članak 5. stavak 1. točka 67.
Članak 1. točka 29.	—	Članak 5. stavak 1. točka 68.
Članak 1. točka 30.	—	Članak 5. stavak 1. točka 69.
Članak 1. točka 31.	—	Članak 5. stavak 1. točka 70.
Članak 1. točka 32.	—	Članak 5. stavak 1. točka 71.
Članak 16.c stavak 2.	—	Članak 5. stavak 1. točka 72.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 73.
—	—	Članak 5. stavak 1. točka 74.
Članak 46.a stavak 1.	—	Članak 5. stavak 1. točka 75.
Članak 1. točka 17.	—	Članak 5. stavak 1. točka 76.
Članak 1. točka 17.a	—	Članak 5. stavak 1. točka 77.
Članak 1. točka 18.	—	Članak 5. stavak 1. točka 78.
—	—	Članak 5. stavak 2.
Članak 6. stavak 1.	—	Članak 6.
Članak 8. stavak 1.	—	Članak 7. stavak 1.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 8. stavak 3. prvi podstavak uvodni tekst	–	Članak 7. stavak 2.
Članak 8. stavak 3. drugi i treći podstavak	–	Članak 7. stavci 3. i 4.
–	Članci 7. i 8.	Članak 7. stavak 5.
–	Članak 9.	Članak 7. stavak 6.
–	–	Članak 7. stavak 7.
Potkrovlje 12(1)	–	Članak 8. stavak 1.
Članak 12. stavak 2.	–	Članak 8. stavak 2.
Članak 20. prvi stavak	–	Članak 9
Članak 10. stavak 1. prvi podstavak	–	Članak 10. stavak 1.
Članak 10. stavak 1. drugi podstavak	–	–
Članak 10. stavak 2. točka (b) peta rečenica	–	Članak 10. stavak 2. točke (a) i (b)
Članak 10. stavak 1. treći podstavak	–	Članak 10. stavak 3. prvi i drugi podstavak
Članak 10. stavak 2. točka (b) četvrta rečenica	–	Članak 10. stavak 3. treći podstavak
Članak 10. stavak 2. točka (b) druga i treća rečenica	–	Članak 10. stavak 4.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
–	–	Članak 10. stavak 5.
Članak 10. stavak 3.	–	Članak 11.
Članak 10. stavak 4.	–	Članak 12.
–	–	Članak 13.
Članak 10.a	–	Članak 14.
Članak 10.c	–	Članak 15.
–	–	Članak 16.
Članak 6. stavak 2.	–	Članak 17. stavak 1.
Članak 7.	–	Članak 17. stavak 2.
–	–	Članak 18.
–	–	Članak 19.
–	–	Članak 20.
–	–	Članak 21.
–	–	Članak 22.
–	–	Članak 23.
–	–	Članak 24.
–	–	Članak 25.
–	–	Članak 26.
–	–	Članak 27.
–	–	Članak 28.
–	–	Članak 29.
–	–	Članak 30

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
–	–	Članak 31.
Članak 19. stavak 1.	–	Članak 32. stavak 1. točka (a)
Članak 19. stavak 2.	–	Članak 32. stavak 1. točka (b)
Članak 19. stavak 3. prva rečenica	–	Članak 32. stavak 1. točka (c)
–	–	Članak 32. stavak 1. točke (d) i (e)
–	–	Članak 32. stavak 2.
Članak 19. stavak 3. druga rečenica	–	Članak 32. stavak 3.
–	–	Članak 32. stavak 4.
–	–	Članak 32. stavak 5.
–	–	Članak 32. stavak 6.
–	–	Članak 32. stavak 7.
–	–	Članak 32. stavak 8.
Članak 17. stavak 1. prvi podstavak	–	Članak 33.
–	–	Članak 34.
–	–	Članak 35.
Članak 17. stavak 1. drugi podstavak	–	Članak 36. stavci 1. i 2. te članak 38.
–	–	Članak 36. stavak 3.
Članak 28. stavak 1.	–	Članak 37. stavci 1., 2. i 6. te članak 39. stavci 1. i 2.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
–	–	Članak 37. stavak 3.
–	–	Članak 37. stavak 4.
–	–	Članak 37. stavak 5.
Članak 28. stavci 4. i 5.	–	Članak 37. stavci 7. i 9., članak 39. stavci 6., 7. i 9.
–	–	Članak 37. stavak 8.
Članak 28. stavak 3.	–	Članak 37. stavak 9. i članak 3. stavak 9.
Članak 28. stavak 2.	–	Članak 38. stavak 1. i članak 39. stavci od 1. do 5.
–	–	Članak 39. stavak 8.
Članak 27.	–	Članak 40. stavak 1. točke (a), (b) i (c) te članak 40. stavci od 2. do 7.
–	–	Članak 40. stavak 1. točke (d) i (e)
Članak 29. stavci 1., 2. i 3.	–	Članak 41. stavci 1., 2. i 3.
Članak 29. stavak 4. prva rečenica	–	Članak 41. stavak 4.
Članak 29. stavak 6.	–	Članak 41. stavak 5.
Članak 30. stavak 1.	–	Članak 42.
Članak 30. stavak 2.	–	Članak 43. stavci 1. i 2.
–	–	Članak 43. stavci 3. i 4.
Članak 32. stavci 1., 2. i 3.	–	Članak 44. stavci 1., 2. i 3.
Članak 32. stavak 4. prvi podstavak uvodni tekst i točke od (a) do (d)	–	Članak 44. stavak 4. prvi podstavak uvodni tekst i točke od (a) do (d)

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
–	–	Članak 44. stavak 4. točka (e)
Članak 32. stavak 4. drugi i treći podstavak	–	Članak 44. stavak 4. drugi i treći podstavak
Članak 32. stavak 5.	–	Članak 44. stavak 5.
Članci 33. i 34.	–	Članak 45.
Članak 21.	–	Članak 46. stavci od 1. do 5.
–	–	Članak 46. stavak 6.
Članak 21a prvi stavak	–	Članak 47. stavak 1. točke od (a) do (f)
–	–	Članak 47. stavak 1. točke od (g) do (j)
Članak 21.a drugi stavak	–	Članak 47. stavak 2.
Članak 22.	–	Članak 48. stavci 1. i 2.
–	–	Članak 49.
Članak 26. stavak 1.	–	Članak 50. stavak 1. točke (b),(c) i (d)
–	–	Članak 50. stavak 1. točke (e) i (f)
Članak 26. stavci 2. i 3.	–	Članak 50. stavak 1. točka (a) i članak 50. stavak 3.
–	Članak 23. stavak 1.	Članak 51. stavci 1. i 2.
–	Članak 23. stavak 2. prvi podstavak uvodni tekst i točke (a) i (b)	Članak 51. stavak 3.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
–	Članak 23. stavak 2. drugi podstavak	Članak 51. stavak 4.
–	Članak 23. stavak 3. drugi podstavak	Članak 51. stavak 5.
–	Članak 24.	Članak 51. stavak 6.
–	Članak 28. stavak 1. drugi podstavak i članak 28. stavak 2.	Članak 52. stavak 1.
–	Članak 28. stavak 3.	Članak 52. stavak 2.
–	Članak 29. prvi i drugi stavak	Članak 52. stavak 3.
–	Članak 29. treći stavak	Članak 52. stavak 4.
Članak 70.	–	Članak 53.
Članak 71. stavak 1.	–	Članak 54. stavak 1. točke od (a) do (d)
–	–	Članak 54. stavak 1. točke (e) i (f)
–	–	Članak 54. stavak 2.
Članak 71. stavak 2.	–	Članak 54. stavak 3.
Članak 71. stavak 3.	–	Članak 54. stavak 4.
Članak 71. stavak 4.	–	Članak 54. stavak 5.
–	–	Članak 54. stavak 6.
Članak 71. stavak 5.	–	Članak 54. stavak 7.
Članak 72.	–	Članak 55.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 74.	—	Članak 56. prvi stavak
—	—	Članak 56. drugi stavak
Članak 74.a	—	Članak 57.
Članak 6. stavak 1.a	—	Članak 58. stavak 1.
Članak 23.a prvi stavak	—	Članak 58. stavak 2.
—	—	Članak 58. stavak 3.
—	—	Članak 58. stavak 4.
Članak 81. treći stavak	—	Članak 58. stavak 4. drugi podstavak
—	—	Članak 58. stavak 5.
—	—	Članak 58. stavak 6.
Članak 8. stavak 2.	—	Članak 58. stavak 7.
—	—	Članak 58. stavak 8.
—	—	Članak 58. stavak 9.
Članak 23.a treći stavak	—	Članak 58. stavak 10.
—	—	Članak 59.
—	—	Članak 60.
—	—	Članak 61.
—	Članak 33.	Članak 62.
—	Članak 35.	Članak 63.
Članak 25.	—	Članak 64.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 11. prvi stavak, uvodni tekst	—	Članak 65. stavak 1.
Članak 11. drugi stavak	—	Članak 65. stavak 2.
Članak 58.	—	Članak 66. stavak 1.
Članak 63. stavak 2. prvi podstavak prva rečenica	—	Članak 66. stavak 2.
—	—	Članak 66. stavak 3.
—	—	Članak 66. stavak 4.
Članak 58.	—	Članak 66. stavak 5.
—	—	Članak 66. stavak 6.
—	—	Članak 66. stavak 7.
—	—	Članak 66. stavak 8.
Članak 59. stavak 1. prvi podstavak uvodni tekst	—	Članak 67. stavak 1.
Članak 59. stavak 3.	—	Članak 67. stavak 2.
Članak 54. uvodni tekst	—	Članak 68. stavak 1.
—	—	Članak 68. stavak 2.
Članak 55.	—	Članak 69.
Članak 54.a	—	Članak 70.
Članak 66.	—	Članak 71. stavci 1., 2. i 3.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 67.	—	Članak 71. stavak 4.
—	—	Članak 72.
Članak 56.	—	Članak 73.
Članak 56.a	—	Članak 74.
Članak 57.	—	Članak 75. stavak 1. točke od (a) do (d) i članak 75. stavak 2.
—	—	Članak 75. stavak 1. točka (e)
Članak 62.	—	Članak 76.
Članak 63. stavak 1. prvi i drugi podstavak te članak 63. stavak 2. prvi podstavak druga rečenica	—	Članak 77. stavci 1. i 2.
—	—	Članak 77. stavak 3.
Članak 63. stavak 3. druga rečenica	—	Članak 77. stavak 4.
Članak 63. stavak 3. prva rečenica	—	Članak 78. uvodni tekst i točke (a) i (b)
—	—	Članak 78. točke (c), (d) i (e)
Članak 61.	—	Članak 79.
Članak 65.	—	Članak 80. točke (a), (c), (d), (e), (f) i (g)
—	—	Članak 80. točke (b) i (h)

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 60.	—	Članak 81.
Članak 64.	—	Članak 82.
—	—	Članak 83.
—	—	Članak 84. stavak 1.
Članak 10. stavak 5.	—	Članak 84. stavak 2.
—	—	Članak 84. stavak 3.
—	—	Članak 84. stavak 4.
—	—	Članak 85.
—	—	Članak 86.
Članak 10. stavak 6.	—	Članak 87. stavak 1. točke (a), (b) i (c) te članak 87. stavak 3.
—	—	Članak 87. stavak 1. točke (d) i (e)
—	—	Članak 87. stavak 2.
—	Članak 36. stavak 1.	Članak 88. stavak 1.
—	Članak 36. stavak 2.	Članak 88. stavak 2.
—	Članak 36. stavak 3.	Članak 88. stavak 3.
—	Članak 36. stavak 5.	Članak 88. stavak 4.
Članak 22.a stavak 1. prvi podstavak	—	Članak 89. stavak 1. prvi podstavak uvodni tekst i točke (a) i (b)
—	—	Članak 89. stavak 1. prvi podstavak točke (c) i (d)

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
–	–	Članak 89. stavak 1. drugi podstavak
Članak 22.a stavak 1. drugi podstavak	–	Članak 89. stavak 1. treći podstavak
Članak 22.a stavci 2. i 3.	–	Članak 89. stavci 2. i 3.
Članak 22.b	–	Članak 90.
Članak 22.c stavak 1.	–	Članak 91.
Članak 23. stavci 1., 2. i 3.	–	Članak 92. stavci 1., 2. i 3.
Članak 23. stavak 4. prvi podstavak	–	Članak 92. stavak 4.
Članak 23. stavak 4. drugi podstavak	–	Članak 92. stavak 5.
–	–	Članak 92. stavak 6.
–	–	Članak 93.
–	–	Članak 94. stavak 1.
Članak 23.b stavak 1.	–	Članak 94. stavak 2.
Članak 23.b stavak 2.	–	Članak 94. stavak 3. prva i druga rečenica
Članak 23.b stavak 2.a	–	Članak 94. stavak 4. uvodni tekst i točke (a) i (b)
–	–	Članak 94. stavak 4. točke (c), (d) i (e)
Članak 35.	–	Članak 95.
–	–	Članak 96.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
–	Članak 45. stavak 1. drugi podstavak	Članak 97. stavak 1.
–	Članak 46. stavak 3.	Članak 97. stavak 3.
–	Članak 46. stavak 4.	Članak 97. stavak 4.
–	Članak 46. stavak 5.	Članak 97. stavak 5.
Članak 31. stavak 1. prvi podstavak	–	Članak 98. stavak 1. prvi podstavak prva rečenica
Članak 31. stavak 1. od drugog do petog podstavka	–	Članak 98. stavak 1. od drugog do petog podstavka
Članak 31. stavci 2., 3. i 4.	–	Članak 98. stavci 2., 3. i 4.
Članak 101.	–	Članak 99.
Članak 102. prvi stavak točke od (a) do (e)	–	Članak 100. stavak 1.
Članak 102. drugi stavak	–	Članak 100. stavak 2.
Članak 103.	–	Članak 101.
Članak 104. stavci 1. i 2.	–	Članak 102. stavci 1., 2. i 3.
Članak 104. stavak 3. prvi podstavak	–	Članak 102. stavak 4.
Članak 104. stavak 3. drugi podstavak	–	Članak 102. stavak 5.
Članak 104. stavak 4.	–	Članak 102. stavak 6.
–	–	Članak 102. stavak 7.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 104.a	—	Članak 103.
Članak 105.	—	Članak 104.
Članak 106.	—	Članak 105. stavak 1. uvodni tekst i točke od (a) do (d)
Članak 73.	—	Članak 105. stavak 1. točka (e)
—	—	Članak 105. stavak 1. točka (f)
—	—	Članak 105. stavak 2.
Članak 107.1	—	Članak 106.
Članak 106.a	—	Članak 107.
Članak 107.	—	Članak 108. stavci od 1. do 5.
—	—	Članak 108. stavak 6.
—	—	Članak 109.
Članak 107.a stavak 1. prvi podstavak prva rečenica	—	Članak 110. stavak 1. prvi podstavak prva rečenica
—	—	Članak 110. stavak 1. prvi podstavak druga rečenica
Članak 107.a stavak 1. prvi podstavak druga rečenica	—	Članak 110. stavak 1. prvi podstavak treća rečenica
Članak 107.a stavak 1. drugi podstavak	—	Članak 110. stavak 1. drugi podstavak
Članak 107.a stavci od 2. do 6.	—	Članak 110. stavci od 2. do 6.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 107.b stavak 1. prvi podstavak	—	Članak 111. stavak 1. prvi podstavak
Članak 107.b stavak 1. drugi i treći podstavak	—	Članak 111. stavak 1. prva rečenica i članak 111. stavak 2.
Članak 107.b stavci 2. i 3.	—	Članak 111. stavci 3. i 4.
Članak 107.c	—	Članak 112.
Članak 107.d	—	Članak 113.
Članak 107.e	—	Članak 114.
Članak 107.f	—	Članak 115.
Članak 107.g	—	Članak 116.
Članak 107.h	—	Članak 117.
Članak 107.i	—	Članak 118.
Članak 107.j	—	Članak 119.
Članak 107.k	—	Članak 120.
Članak 107.m	—	Članak 121.
Članak 107.n	—	Članak 122.
Članak 107.o	—	Članak 123.
Članak 107.p	—	Članak 124.
Članak 107.q	—	Članak 125.
Članak 108.	—	Članak 126.
Članak 108.a	—	Članak 127.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 108.b	—	Članak 128.
Članak 13.	—	Članak 129.
Članak 14.	—	Članak 130.
—	—	Članak 131. stavak 2. točke (a), (b), (c), (e), (f), (g) i (h)
Članak 15.	—	Članak 131. stavak 2. točke (d) i (i)
—	—	Članak 132.
Članak 39.	—	Članak 133.
Članak 68.	—	Članak 134. stavak 1. prvi podstavak točke (a), (b), (c), (e), (f), (g), (h), (i), (j) i (k), članak 134. stavak 1. drugi podstavak te članak 134. stavak 2.
Članak 69.	—	Članak 134. stavak 1. prvi podstavak točke (l) i (m)
Članak 100.	—	Članak 135.
Članak 124.	—	Članak 136.
Članak 16. stavci 1. i 2.	—	Članak 137. stavci 1. i 2.
Članak 16. stavak 3. i članci 53., 85. i 119.	—	Članak 137. stavak 3.
Članak 16.a	—	Članak 138.
Članak 16.b	—	Članak 139.
Članak 16.c	—	Članak 140.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 16.d	—	Članak 141.
Članak 16.e	—	Članak 142.
Članak 16.f	—	Članak 143.
Članak 16.g	—	Članak 144.
Članak 16.h stavak 1.	—	Članak 145. stavak 1.
Članak 16.h stavak 2.	—	Članak 145. stavak 2.
Članak 16.h stavci 3. i 4.	—	Članak 145. stavci 3. i 4.
—	—	Članak 145. stavak 5.
Članak 40. stavak 1.	—	Članak 146. stavak 1.
Članak 40. stavak 2. prvi podstavak	—	Članak 146. stavak 2. prvi podstavak
Članak 42. stavak 3.	—	Članak 146. stavak 2. drugi podstavak
Članak 40. stavak 2. drugi podstavak	—	Članak 146. stavak 3. uvodni tekst i točka (a)
—	—	Članak 146. stavak 3. uvodni tekst i točka (b)
Članak 40. stavak 3.	—	Članak 146. stavak 4.
Članak 40. stavak 4.	—	Članak 146. stavak 5.
—	—	Članak 147. stavak 1. uvodni tekst i točka (a)

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 41. prvi stavak točke (a), (b) i (c)	—	Članak 147. stavak 1. uvodni tekst i točke (b), (c) i (d)
—	—	Članak 147. stavak 2.
Članak 41. drugi stavak	—	Članak 147. stavak 3.
Članak 42. stavak 1.	—	Članak 148. stavak 1. prvi podstavak
Članak 43.	—	Članak 148. stavak 1. drugi podstavak
—	—	Članak 148. stavak 1. treći podstavak
Članak 42. stavak 2.	—	Članak 148. stavak 2.
Članak 44.	—	Članak 149.
Članak 45.	—	Članak 150.
Članak 46.	—	Članak 151. stavci 1., 2. i 3.
Članak 46. točka (f)	—	Članak 152.
Članak 47.a	—	Članak 153.
Članak 52.b stavak 1.	—	Članak 154. stavak 1.
Članak 118.b	—	Članak 154. stavak 2.
Članak 52.b stavak 2.	—	Članak 154. stavak 3.
Članak 48. stavci 1. i 2.	—	Članak 155. stavci 1. i 2.
—	—	Članak 155. stavak 3.
Članak 49. stavak 1.	—	Članak 156. stavak 1.
—	—	Članak 156. stavci 2. i 3.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 51.	—	Članak 157. stavci 1., 2. i 3.
—	—	Članak 157. stavak 4.
Članak 52.	—	Članak 158. stavci 1. i 2.
—	—	Članak 158. stavak 3.
Članak 127.	—	Članak 159.
Članak 52.a stavci 1., 2., 3. i 4.	—	Članak 160. stavci 1., 2., 3. i 4.
—	—	Članak 160. stavak 5.
Članak 52.a stavak 5.	—	Članak 160. stavak 6.
Članak 52.a stavak 7.	—	Članak 160. stavak 7.
—	—	Članak 160. stavak 8.
Članak 46.b stavci 1., 2. i 3.	—	Članak 161. stavci 1., 2. i 3.
Članak 46.b stavak 4. prva rečenica	—	Članak 161. stavak 4.
Članak 111.b	—	Članak 162.
Članak 47. od prvog do trećeg stavka	—	Članak 163. prvi i četvrti stavak
Članak 85.b stavak 3.	—	Članak 163. drugi stavak
—	—	Članak 163. treći stavak
Članak 47. peti stavak	—	Članak 164.
Članak 76. stavci 1. i 2. te članak 76. stavak 3. prva rečenica	—	Članak 165. stavci 1., 2. i 3.
—	—	Članak 165. stavak 4.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 76. stavak 3. druga rečenica	—	Članak 165. stavak 5.
Članak 76. stavak 4.	—	Članak 165. stavak 6.
Članak 77. stavci od 1. do 5.	—	Članak 166. stavci od 1. do 4. i članak 166. stavak 5. prvi podstavak
Članak 77. stavak 6.	—	Članak 166. stavak 5. drugi podstavak
Članak 77. stavak 7.	—	Članak 166. stavak 6.
Članak 79.	—	Članak 167.
—	—	Članak 168. stavak 1. prvi podstavak
Članak 78. prvi stavak	—	Članak 168. stavak 1. drugi podstavak
—	—	Članak 168. stavak 1. treći podstavak
Članak 78. drugi stavak	—	Članak 168. stavak 2.
—	—	Članak 168. stavak 3.
—	—	Članak 168. stavak 4.
—	—	Članak 168. stavak 5.
—	—	Članak 169. stavak 1. točka (a)
Članak 80. prvi stavak	—	Članak 169. stavak 1. točke od (b) do (k)
Članak 1. točka 18.	—	Članak 169. stavak 1. točka (l)
—	—	Članak 169. stavak 1. točka (m)
—	—	Članak 169. stavak 1. točka (n)
Članak 80. od drugog do četvrtog stavka	—	Članak 169. stavci 2., 3. i 4.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
–	–	Članak 169. stavak 5.
Članak 81.	–	Članak 170.
Članak 82.	–	Članak 171.
Članak 83.	–	Članak 172.
Članak 85.a	–	Članak 173.
Članak 85.b stavak 1.	–	Članak 174. stavak 1.
Članak 85.b stavak 2. prvi podstavak	–	Članak 174. stavak 2. prvi podstavak
–	–	Članak 174. stavak 2. drugi podstavak
Članak 85.b stavak 2. treći podstavak	–	Članak 174. stavak 2. treći podstavak
Članak 85.b stavak 4.	–	Članak 174. stavak 4.
Članak 85.c stavci 1. i 2.	–	Članak 175. stavci 1. i 2.
Članak 85.c stavak 6.	–	Članak 175. stavak 3.
Članak 85.c stavak 3.	–	Članak 176. stavci 1. i 2.
Članak 85.c stavak 4.	–	Članak 177. stavak 1.
Članak 85.c stavak 5.	–	Članak 177. stavak 2.
Članak 85.d	–	Članak 177. stavak 3.
Članak 86. stavak 1.	–	Članak 178. stavak 1. prvi podstavak i članak 178. stavak 1. drugi podstavak točke od (a) do (g)

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
–	–	Članak 178. stavak 1. drugi podstavak točka (h)
Članak 86. stavak 2.	–	Članak 178. stavak 2.
–	–	Članak 178. stavak 1. drugi podstavak točka (h)
Članak 87.	–	Članak 179. stavci 1., 2. i 3.
–	–	Članak 179. stavak 4.
Članak 88. stavci od 1. do 3.	–	Članak 180. stavci 1. i 2. i članak 180. stavak 3. točka (a)
–	–	Članak 180. stavak 3. točka (b)
Članak 88. stavci 4., 5. i 6.	–	Članak 180. stavci 4., 5. i 6.
–	–	Članak 180. stavak 7.
–	–	Članak 180. stavak 8.
Članak 89.	–	Članak 181.
Članak 90.	–	Članak 182. stavak 1.
–	–	Članak 182. stavak 2.
Članak 91.	–	Članak 183.
Članak 92.	–	Članak 184.
Članak 93.	–	Članak 185.
Članak 94.	–	Članak 186.
Članak 95.	–	Članak 187.
Članak 96. stavak 1.	–	Članak 188. stavak 1.
–	–	Članak 188. stavak 2.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 96. stavak 2.	—	Članak 188. stavak 3.
Članak 97. stavci od 1. do 4.	—	Članak 189. stavci od 1. do 4.
—	—	Članak 189. stavak 5.
Članak 97. stavak 5.	—	Članak 189. stavak 6.
Članak 98.	—	Članak 190.
Članak 111. stavak 1.	—	Članak 191. stavci 1. i 2.
Članak 111. stavak 1.a	—	Članak 191. stavak 3. točka (a)
Članak 111. stavak 1.b prvi podstavak	—	Članak 191. stavak 3. točka (b)
—	—	Članak 191. stavak 4.
—	—	Članak 191. stavak 5. točka (a)
—	—	Članak 191. stavak 5. točka (b)
—	—	Članak 191. stavak 5. točka (c)
Članak 111. stavak 1.d	—	Članak 191. stavak 5. točke (d) i (h)
Članak 111. stavak 1.b drugi podstavak točke (a) i (b)	—	Članak 191. stavak 5. točke (e),(f) i (g)
Članak 111. stavak 1.c	—	Članak 191. stavak 6.
Članak 111. stavak 1.g točka (a)	—	Članak 191. stavak 7. točka (a)
Članak 111. stavak 1.g točka (c)	—	Članak 191. stavak 7. točka (b)
Članak 111. stavak 1.g točka (b)	—	Članak 191. stavak 7. točka (c)
Članak 111. stavak 1.g točka (d)	—	Članak 191. stavak 7. točka (d)

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 111. stavak 1.h	—	Članak 191. stavak 8.
Članak 111. stavak 3. prvi podstavak	—	Članak 191. stavak 9.
Članak 111. stavak 3. drugi podstavak	—	Članak 191. stavak 10.
Članak 111. stavak 3. treći podstavak	—	Članak 191. stavak 11.
Članak 111. stavak 4.	—	Članak 191. stavak 12.
Članak 111. stavak 5. prvi podstavak	—	Članak 191. stavak 13.
—	—	Članak 191. stavak 14.
Članak 111. stavak 6.	—	Članak 191. stavak 15.
Članak 111. stavak 7.	—	Članak 191. stavak 16.
Članak 111. stavak 8.	—	Članak 191. stavak 17.
—	—	Članak 192.
Članak 111.a prvi stavak	—	Članak 193. stavak 1. uvodni tekst
—	—	Članak 193. stavak 1. točke od (a) do (e)
Članak 111.a drugi stavak	—	Članak 193. stavak 2.
Članak 112.	—	Članak 194.
Članak 113.	—	Članak 195.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 114.	—	Članak 196.
Članak 115.	—	Članak 197.
Članak 116. prvi stavak	—	Članak 198. stavak 1.
—	—	Članak 198. stavak 2.
Članak 116. drugi i treći stavak	—	Članak 198. stavci 3. i 4.
Članak 118. stavak 1.	—	Članak 198. stavak 5.
Članak 117. stavak 1.	—	Članak 199. stavak 1. uvodni tekst i točke od (a) do (f)
—	—	Članak 199. stavak 1. točka (g)
Članak 117. stavci 2. i 3.	—	Članak 199. stavci 2. i 3.
Članak 117.a stavci od 1. do 3.	—	Članak 200.
Članak 118. stavak 2.	—	Članak 201.
Članak 126.	—	Članak 202.
—	—	Članak 203.
—	—	Članak 204. stavak 1.
Članak 118.c	—	Članak 204. stavak 2.
—	—	Članak 204. stavak 3.
Članak 122.	—	Članak 205.
Članak 123. stavci 1., 2., 2.a i 2.b	—	Članak 206. stavci 1., 2., 3. i 4.
—	—	Članak 206. stavak 5.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 123. stavci 2.c, 3. i 4.	—	Članak 206. stavci 6., 7. i 8.
Članak 125.	—	Članak 207.
Članak 126.a stavci od 1. do 4.	—	Članak 208.
Članak 118.a stavak 1. i članak 118.a stavak 2. prvi podstavak	—	Članak 209. stavak 1. i članak 209. stavak 2. točke (a), (b) i (c)
—	—	Članak 209. stavak 2. točke (d) i (e)
Članak 118.a stavak 2. drugi podstavak	—	Članak 209. stavak 3.
Članak 127.b	—	Članak 210.
—	—	Članak 211.
Članak 126.b	—	Članak 212.
Članak 8. stavak 2.a	—	Članak 213. stavak 1. prvi podstavak točka (a)
Članak 8. stavak 2.b prvi podstavak	—	Članak 213. stavak 1. prvi podstavak točka (b)
Članak 8. stavak 2.b drugi podstavak	—	Članak 213. stavak 1. drugi podstavak
Članak 18.a stavak 1.	—	Članak 213. stavak 2.
—	—	Članak 213. stavak 3.
Članak 18.a stavak 2.	—	Članak 213. stavak 4.
Članak 20. drugi stavak	—	Članak 213. stavak 5.
Članak 40. stavak 1.a prvi podstavak	—	Članak 213. stavak 6.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 40. stavak 3.a	—	Članak 213. stavak 7.
Članak 48. stavak 3.	—	Članak 213. stavak 8.
Članak 104. stavak 3. treći podstavak	—	Članak 213. stavak 9.
Članak 127.d stavak 1.	—	Članak 213. stavak 10.
Članak 111.c	—	Članak 214.
Članak 127.c	—	Članak 215.
Članak 120.	—	Članak 216.
Članak 121. stavak 1.	—	Članak 217. stavak 1.
Članak 121. stavak 2. prvi podstavak	—	Članak 217. stavak 2.
Članak 121. stavak 3. prvi podstavak	—	Članak 217. stavak 3.
Članak 121. stavak 4.	—	Članak 217. stavak 4.
—	—	Članak 217. stavak 5.
Članak 121.a	—	Članak 218.
—	—	Članak 219.
—	—	Članak 220.
—	—	Članak 221.
—	—	Članak 222.
Članak 129.	—	Članak 223.
Članak 130.	—	Članak 224.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 8. stavak 3. prvi podstavak točke od (a) do (c)	—	Prilog I. točke 1., 2. i 3.
Članak 8. stavak 3. prvi podstavak točka (ca)	—	Prilog I. točke 4. i 5.
Članak 8. stavak 3. prvi podstavak točke od (d) do (i)	—	Prilog I. točke od 6. do 12.
—	—	Prilog I. točka 13.
Članak 8. stavak 3. prvi podstavak točke od (ia) do (m)	—	Prilog I. točke od 14. do 20.
—	—	Prilog I. točka 21.
Članak 9.	—	Prilog I. točka 22.
—	—	Prilog I. točka 23.
Prilog I.	—	Prilog II.
Članak 49. stavci 2. i 3.	—	Prilog III. točke 1. i 2.
Članak 50. stavak 1.	—	Prilog III. točka 3.
Članak 50. stavak 2. prvi podstavak	—	Prilog III. točka 4.
Članak 54.	—	Prilog IV.
Članak 11. prvi podstavak točke od 1. do 4.7.	—	Prilog V. točke od 1. do 4.7.

Direktiva 2001/83/EZ	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
Članak 11. prvi podstavak točka 4.8. i četvrti podstavak	—	Prilog V. točka 4.8.
Članak 11. prvi podstavak točke od 4.9. do 12.	—	Prilog V. točke 4.9. do 12.
Članak 59. stavak 1. treći podstavak	—	Prilog VI. točke od 1. do 7.
Članak 59.	—	Prilog VI.
—	—	Prilog VII.