

UREDBA (ES) št. 1394/2007 EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA

z dne 13. novembra 2007

o zdravilih za napredno zdravljenje ter o spremembi Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004

(Besedilo velja za EGP)

EVROPSKI PARLAMENT IN SVET EVROPSKE UNIJE STA –

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

ob upoštevanju predloga Komisije,

ob upoštevanju mnenja Evropskega ekonomsko-socialnega odbora ⁽¹⁾,

po posvetovanju z Odborom regij,

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

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Nov znanstveni napredek v celični in molekularni biotehnologiji je povzročil razvoj naprednih oblik zdravljenja, kot so gensko zdravljenje, somatsko celično zdravljenje in tkivno inženirstvo. To razvijajoče se področje biomedicine nudi nove možnosti zdravljenja bolezni in motenj človeškega telesa.

(2) Če imajo izdelki za napredno zdravljenje lastnosti za zdravljenje ali preprečevanje bolezni ljudi ali za uporabo pri ljudeh ali dajanje ljudem za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spreminjanje fizioloških funkcij prek predvsem farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja, se štejejo za biološka zdravila v smislu Priloge I k Direktivi 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini ⁽³⁾, in v povezavi z opredelitvijo zdravila iz člena 1(2) navedene direktive. Zato mora biti osnovni cilj kakršnih koli predpisov, ki urejajo njihovo izdelavo, promet in uporabo, varovanje javnega zdravja.

(3) Zaradi jasnosti je treba kompleksne izdelke za zdravljenje natančno pravno opredeliti. Zdravila za gensko zdravljenje in zdravila za somatsko celično zdravljenje so opredeljena v Prilogi I k Direktivi 2001/83/ES, potrebna pa je še pravna opredelitev izdelkov tkivnega inženirstva. Če so izdelki narejeni na osnovi živih celic ali tkiv, se farmakološko, imunološko ali presnovno delovanje teh celic ali tkiv upošteva kot glavni način delovanja. Treba bi bilo tudi pojasniti, da izdelki, ki niso opredeljeni kot zdravila, kot so izdelki, narejeni izključno iz neživih snovi in katerih način delovanja je predvsem fizikalen, ne morejo biti opredeljeni kot zdravila za napredno zdravljenje.

(4) V skladu z Direktivo 2001/83/ES in direktivami o medicinskih pripomočkih se za kombinacije zdravil in medicinskih pripomočkov določi, katera zakonodajna ureditev se bo uporabljala, na podlagi tega, kateri je glavni način delovanja kombiniranega izdelka. Vendar pa je zaradi kompleksnosti kombiniranih zdravil za napredno zdravljenje, ki vsebujejo živa tkiva ali celice, potreben poseben pristop. Za te izdelke bi se ne glede na vlogo medicinskega pripomočka kot glavni način delovanja kombiniranega izdelka moralo upoštevati farmakološko, imunološko ali presnovno delovanje teh celic ali tkiv. Tovrstni kombinirani izdelki bi morali biti vedno urejeni v skladu s to uredbo.

(5) Zaradi novosti, kompleksnosti in tehnične posebnosti zdravil za napredno zdravljenje so potrebna posebej prirejena in usklajena pravila, da se zagotovi prosti pretok navedenih izdelkov znotraj Skupnosti in učinkovito delovanje notranjega trga v biotehnoškem sektorju.

(6) Ta uredba je *lex specialis*, saj uvaja dodatne določbe k tistim iz Direktive 2001/83/ES. Ta uredba bi morala urejati zdravila za napredno zdravljenje, ki se dajejo v promet v državah članicah in so izdelana industrijsko ali z uporabo metode, ki vključuje industrijski postopek, v skladu s splošnim obsegom farmacevtske zakonodaje Skupnosti, določenim v naslovu II Direktive 2001/83/ES. Zdravila za napredno zdravljenje, ki so pripravljena nerutinsko v skladu s posebnimi standardi kakovosti in se uporabljajo v bolnišnici v isti državi članici ob izključni poklicni odgovornosti zdravnika v skladu s posameznim receptom za posamično zdravilo za posameznega bolnika, bi bilo treba izključiti iz področja uporabe te uredbe in istočasno zagotoviti, da to ne posega v ustrezne predpise Skupnosti o kakovosti in varnosti.

⁽¹⁾ UL C 309, 16.12.2006, str. 15.

⁽²⁾ Mnenje Evropskega parlamenta z dne 25. aprila 2007 (še ni objavljeno v Uradnem listu) in Sklep Sveta z dne 30. oktobra 2007.

⁽³⁾ UL L 311, 28.11.2001, str. 67. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Uredbo (ES) št. 1901/2006 (UL L 378, 27.12.2006, str. 1).

- (7) Uredba o zdravilih za napredno zdravljenje na ravni Skupnosti ne bi smela vplivati na odločitve držav članic o dovoljenju uporabe kakršne koli posebne vrste človeških celic, kot so embrionalne matične celice ali živalske celice. Ravno tako ne bi smela vplivati na uporabo nacionalne zakonodaje, ki prepoveduje ali omejuje prodajo, dobavo ali uporabo zdravil, ki vsebujejo te celice ali jih te celice sestavljajo ali so izdelane na njihovi podlagi.
- (8) Ta uredba spoštuje temeljne pravice in upošteva načela, izražena v Listini o temeljnih pravicah Evropske unije, ter upošteva tudi Konvencijo Sveta Evrope o varovanju človekovih pravic in človeškega dostojanstva v zvezi z uporabo biologije in medicine: Konvencija o človekovih pravicah in biomedicini.
- (9) Za vsa druga moderna biotehnoška zdravila, ki so trenutno urejena na ravni Skupnosti, se že uporablja centralizirani postopek za pridobitev dovoljenja, v katerem Evropska agencija za zdravila, ustanovljena z Uredbo (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ⁽¹⁾ (v nadaljevanju „Agencija“) izvaja enotno znanstveno vrednotenje kakovosti, varnosti in učinkovitosti izdelka po najvišjih možnih standardih. Ta postopek bi moral biti obvezen tudi za zdravila za napredno zdravljenje, da se premosti pomanjkanje strokovnega znanja v Skupnosti, zagotovi visoka raven znanstvenega vrednotenja teh zdravil v Skupnosti, ohrani zaupanje bolnikov in zdravstvenih poklicev v vrednotenje ter tem inovativnim tehnologijam olajša dostop na trg Skupnosti.
- (10) Vrednotenje zdravil za napredno zdravljenje pogosto zahteva zelo posebno strokovno znanje, ki presega okvire tradicionalnega farmacevtskega področja in zajema mejna področja z drugimi sektorji, kot so biotehnologija in medicinski pripomočki. Zato je primerno v okviru Agencije ustanoviti Odbor za napredno zdravljenje, ki bi moral biti odgovoren za pripravo osnutka mnenja o kakovosti, varnosti in učinkovitosti vsakega zdravila za napredno zdravljenje, ki ga končno odobri Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini. Poleg tega bi se bilo treba z Odborom za napredno zdravljenje posvetovati za vrednotenje katerega koli drugega zdravila, ki zahteva posebno strokovno znanje v okviru njegovih pristojnosti.
- (11) Odbor za napredno zdravljenje bi moral združevati najboljše razpoložljivo strokovno znanje o zdravilih za napredno zdravljenje v Skupnosti. Sestava Odbora za napredno zdravljenje bi morala zagotoviti primerno pokritost znanstvenih področij, pomembnih za napredno zdravljenje, vključno z genskim zdravljenjem, celičnim zdravljenjem, tkivnim inženirstvom, medicinskimi pripomočki, farmakovigilanco in etiko. Zastopana bi morala biti tudi združenja bolnikov in kliničnih zdravnikov z znanstvenimi izkušnjami z zdravili za napredno zdravljenje.
- (12) Za zagotovitev znanstvene doslednosti in učinkovitosti sistema bi morala Agencija zagotoviti koordinacijo med Odborom za napredno zdravljenje in njenimi drugimi odbori, svetovalnimi skupinami in delovnimi skupinami, zlasti Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini, Odborom za zdravila sirote in Delovno skupino za znanstveno svetovanje.
- (13) Za zdravila za napredno zdravljenje bi morala veljati enaka ureditvena načela, kot veljajo za druge vrste biotehnoških zdravil. Vendar so lahko tehnične zahteve, zlasti vrsta in količina podatkov o kakovosti ter nekliničnih in kliničnih podatkov, potrebnih za dokazovanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti izdelka, izredno specifične. Ker so navedene zahteve že določene za zdravila za gensko zdravljenje in zdravila za somatsko celično zdravljenje v Prilogi I k Direktivi 2001/83/ES, jih je treba uvesti še za izdelke tkivnega inženirstva. To bi bilo treba narediti po postopku, ki zagotavlja zadostno prožnost za lažje prilaganje hitremu razvoju znanosti in tehnologije.
- (14) Direktiva 2004/23/ES Evropskega parlamenta in Sveta ⁽²⁾ določa standarde kakovosti in varnosti darovanja, pridobivanja, testiranja, predelave, konzerviranja, shranjevanja in razdeljevanja človeških tkiv in celic. Ta uredba ne bi smela odstopati od osnovnih načel iz Direktive 2004/23/ES, ampak bi jih morala dopolnjevati z dodatnimi zahtevami, kjer je primerno. Kadar zdravilo za napredno zdravljenje vsebuje človeške celice ali tkiva, bi bilo treba Direktivo 2004/23/ES uporabljati samo za darovanje, pridobivanje in testiranje, ker druge vidike zajema ta uredba.
- (15) Pri darovanju človeških tkiv ali celic bi bilo treba spoštovati načela, kot so anonimnost tako darovalca kot prejemnika, altruizem darovalca ter solidarnost med darovalcem in prejemnikom. Načeloma bi bilo treba človeške celice ali tkiva, ki so v zdravilih za napredno zdravljenje, pridobivati samo s prostovoljnim in brezplačnim darovanjem. Države članice bi bilo treba pozvati, naj z vsemi potrebnimi ukrepi spodbudijo javni in neprofitni sektor, da se intenzivno vključi v pridobivanje človeških celic ali tkiv, saj prostovoljno in brezplačno darovanje celic in tkiv lahko prispeva k visokim varnostnim standardom za celice in tkiva, s tem pa k varovanju zdravja ljudi.

⁽¹⁾ UL L 136, 30.4.2004, str. 1. Uredba, kakor je bila spremenjena z Uredbo (ES) št. 1901/2006.

⁽²⁾ UL L 102, 7.4.2004, str. 48.

- (16) Klinično preskušanje zdravil za napredno zdravljenje bi bilo treba izvajati v skladu s prednostnimi načeli in etičnimi zahtevami iz Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 4. aprila 2001 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi ⁽¹⁾. Vendar pa bi bilo treba Direktivo Komisije 2005/28/ES z dne 8. aprila 2005 o načelih in podrobnih smernicah za dobro klinično prakso v zvezi z zdravili v preskušanju za humano uporabo ter o zahtevah za dovoljenje za proizvodnjo ali uvoz takšnih izdelkov ⁽²⁾ prilagoditi z določitvijo ustreznih pravil, ki bodo v celoti upoštevala posebne tehnične značilnosti zdravil za napredno zdravljenje.
- (17) Izdelava zdravil za napredno zdravljenje bi morala biti v skladu z načeli dobre proizvodne prakse, kakor je določeno v Direktivi Komisije 2003/94/ES z dne 8. oktobra 2003 o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v humani medicini v preskušanju ⁽³⁾, in po potrebi prilagojena, da bi odražala posebne lastnosti teh zdravil. Poleg tega bi bilo treba pripraviti posebne smernice za zdravila za napredno zdravljenje, ki bi ustrezno odražale posebno naravo njihovega postopka izdelave.
- (18) Zdravila za napredno zdravljenje lahko vključujejo medicinske pripomočke ali aktivne medicinske pripomočke za vsaditev. Navedeni pripomočki bi morali izpolnjevati bistvene zahteve iz Direktive Sveta 93/42/EGS z dne 14. junija 1993 o medicinskih pripomočkih ⁽⁴⁾ oziroma iz Direktive Sveta 90/385/EGS z dne 20. junija 1990 o približevanju zakonodaje držav članic o aktivnih medicinskih pripomočkih za vsaditev ⁽⁵⁾, da se zagotovi ustrezna raven kakovosti in varnosti. Agencija bi morala pri vrednotenju kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje, izvedenem v skladu s to uredbo, upoštevati izsledke ocene vključenega medicinskega pripomočka ali aktivnega medicinskega pripomočka za vsaditev, ki jo poda priglašeni organ v skladu s tema direktivama.
- (19) Zahteve iz Direktive 2001/83/ES o povzetku glavnih značilnosti zdravila, označevanju in navodilu za uporabo bi bilo treba prilagoditi glede tehničnih posebnosti zdravil za napredno zdravljenje z določitvijo posebnih pravil za ta zdravila.
- (20) Spremljanje učinkovitosti in neželenih učinkov je odločilni vidik uredbe o zdravilih za napredno zdravljenje. Zato bi moral vlagatelj v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom obrazložiti, ali so predvideni ukrepi, ki zagotavljajo tako spremljanje, in kateri so ti ukrepi. Kadar je utemeljeno z varovanjem javnega zdravja, bi bilo treba od imetnika dovoljenja za promet zahtevati tudi, da uvede ustrezen sistem za obvladovanje tveganj, povezanih z zdravili za napredno zdravljenje.
- (21) Za izvajanje te uredbe so potrebne smernice, ki jih oblikuje Agencija ali Komisija. Izvajati bi bilo treba načelo odprtega posvetovanja z vsemi zainteresiranimi stranmi, zlasti z organi držav članic in industrijo, da se omogoči združevanje omejenega strokovnega znanja na tem področju in zagotovi sorazmernost. Čim prej bi bilo treba določiti smernice o dobri klinični praksi in o dobri proizvodni praksi, po možnosti v prvem letu po začetku veljavnosti in pred dnevom začetka uporabe te uredbe.
- (22) Sistem, ki omogoča popolno sledljivost bolnika in izdelka ter njegovih vhodnih snovi, je bistvenega pomena za spremljanje varnosti zdravil za napredno zdravljenje. Sistem bi bilo treba vzpostaviti in vzdrževati tako, da se zagotovi skladnost in združljivost z zahtevami za sledljivost človeških tkiv in celic iz Direktive 2004/23/ES in Direktive 2002/98/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 27. januarja 2003 o določitvi standardov kakovosti in varnosti za zbiranje, preskušanje, predelavo, shranjevanje in razdeljevanje človeške krvi in komponent krvi ⁽⁶⁾. Sistem sledljivosti bi moral upoštevati tudi določbe iz Direktive 95/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 24. oktobra 1995 o varstvu posameznikov pri obdelavi osebnih podatkov in o prostem pretoku takih podatkov ⁽⁷⁾.
- (23) Ker je znanstveni napredek na tem področju zelo hiter, bi moralo biti podjetjem, ki razvijajo zdravila za napredno zdravljenje, omogočeno, da zahtevajo znanstveni nasvet od Agencije, vključno z nasvetom o dejavnostih po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom. Za spodbudo bi morala biti pristojbina za navedeni znanstveni nasvet za mala in srednje velika podjetja minimalna in bi se morala znižati tudi za druge vlagatelje.

⁽¹⁾ UL L 121, 1.5.2001, str. 34. Direktiva, kakor je bila spremenjena z Uredbo (ES) št. 1901/2006.

⁽²⁾ UL L 91, 9.4.2005, str. 13.

⁽³⁾ UL L 262, 14.10.2003, str. 22.

⁽⁴⁾ UL L 169, 12.7.1993, str. 1. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo 2007/47/ES Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 247, 21.9.2007, str. 21).

⁽⁵⁾ UL L 189, 20.7.1990, str. 17. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo 2007/47/ES.

⁽⁶⁾ UL L 33, 8.2.2003, str. 30.

⁽⁷⁾ UL L 281, 23.11.1995, str. 31. Direktiva, kakor je bila spremenjena z Uredbo (ES) št. 1882/2003 (UL L 284, 31.10.2003, str. 1).

(24) Agencija bi morala biti pooblaščenca za dajanje znanstvenih priporočil o tem, ali dani izdelek, ki temelji na genih, celicah ali tkivih, izpolnjuje znanstvena merila, ki opredeljujejo zdravila za napredno zdravljenje, da se lahko v najkrajšem času obravnavajo vprašanja razmejitev z drugimi področji, kot so kozmetika ali medicinski pripomočki, ki se lahko pojavijo z razvojem znanosti. Odbor za napredno zdravljenje bi moral imeti zaradi posebnega strokovnega znanja pomembno vlogo pri zagotavljanju takega nasveta.

(25) Študije, ki so potrebne za dokazovanje kakovosti in neklinične varnosti zdravil za napredno zdravljenje, pogosto izvajajo mala in srednje velika podjetja. Kot spodbudo za vodenje teh študij bi Agencija morala uvesti sistem za vrednotenje in potrjevanje dobljenih podatkov, neodvisno od kakršnih koli vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Čeprav potrjevanje ne bi bilo pravno zavezujoče, bi moral biti cilj tega sistema tudi lažje vrednotenje kakršnih koli prihodnjih vlog za klinična preskušanja in vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi istih podatkov.

(26) Za upoštevanje znanstvenega in tehničnega napredka bi bilo treba Komisijo pooblastiti za sprejemanje kakršnih koli potrebnih sprememb glede tehničnih zahtev za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili za napredno zdravljenje, povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo. Komisija bi morala zagotoviti, da so pomembne informacije o predvidenih ukrepih takoj dostopne zainteresiranim stranem.

(27) Treba bi bilo sprejeti določbe o poročanju glede izvajanja te uredbe po pridobitvi izkušenj in pri tem posebno pozornost posvetiti različnim vrstam odobrenih zdravil za napredno zdravljenje.

(28) Upoštevano je bilo mnenje Znanstvenega odbora za zdravila in medicinske pripomočke v zvezi s tkivnim inženirstvom ter mnenje Evropske skupine za etiko znanosti in novih tehnologij, kakor tudi mednarodne izkušnje na tem področju.

(29) Ukrepe, potrebne za izvajanje te uredbe, bi bilo treba sprejeti v skladu s Sklepom Sveta 1999/468/ES z dne 28. junija 1999 o določitvi postopkov za uresničevanje Komisiji podeljenih izvedbenih pooblastil⁽¹⁾.

(30) Zlasti bi bilo treba Komisijo pooblastiti za sprejetje sprememb prilog I do IV k tej uredbi in Priloge I k Direktivi 2001/83/ES. Ker so ti ukrepi splošnega pomena in so namenjeni spreminjanju nebitstvenih določb te uredbe in

Direktive 2001/83/ES, morajo biti sprejeti v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 5a Sklepa 1999/468/ES. Ti ukrepi so bistveni za pravilno delovanje celotnega regulatornega okvira in bi jih zato bilo treba sprejeti čim prej.

(31) Direktivo 2001/83/ES in Uredbo (ES) št. 726/bi bilo zato treba ustrezno spremeniti –

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

POGLAVJE 1

PREDMET IN OPREDELITVE

Člen 1

Predmet

Ta uredba določa posebna pravila v zvezi s pridobivanjem dovoljenja za promet z zdravilom za napredno zdravljenje, nadzorom in farmakovigilanco.

Člen 2

Opredelitve

1. Poleg opredelitev iz člena 1 Direktive 2001/83/ES in iz člena 3, točke (a) do (l) ter (o) do (q) Direktive 2004/23/ES se za namen te uredbe uporabljajo naslednje opredelitve:

(a) „Zdravilo za napredno zdravljenje“ pomeni katero koli od naslednjih zdravil za uporabo v humani medicini:

— zdravilo za gensko zdravljenje, kakor je opredeljeno v delu IV Priloge I k Direktivi 2001/83/ES,

— zdravilo za somatsko celično zdravljenje, kakor je opredeljeno v delu IV Priloge I k Direktivi 2001/83/ES,

— izdelek tkivnega inženirstva, kakor je opredeljen v točki (b).

(b) „Izdelek tkivnega inženirstva“ pomeni izdelek, ki:

— vsebuje inženirsko obravnavane celice ali tkiva, ali je sestavljen iz njih, in

— je predstavljen z lastnostmi za zdravljenje ali se uporablja pri ljudeh ali se daje ljudem za obnovev, reparacijo ali nadomestitev človeškega tkiva.

Izdelek tkivnega inženirstva lahko vsebuje celice ali tkiva človeškega ali živalskega izvora ali oboje. Celice ali tkiva so lahko živa ali neživa. Vsebujejo lahko dodatne snovi, kot so celični produkti, biomolekule, biomateriali, kemične snovi, ogrodja ali matrice.

⁽¹⁾ UL L 184, 17.7.1999, str. 23. Sklep, kakor je bil spremenjen s Sklepom 2006/512/ES (UL L 200, 22.7.2006, str. 11).

Iz te opredelitve so izvzeti izdelki, ki vsebujejo ali so sestavljeni izključno iz neživih človeških ali živalskih celic in/ali tkiv, in ne vsebujejo živih celic ali tkiv ter katerih glavni način delovanja ni predvsem farmakološki, imunološki ali presnovni.

(c) Celice ali tkiva se štejejo za „inženirsko obravnavane“, če izpolnjujejo vsaj enega od naslednjih pogojev:

— celice ali tkiva so bila podvržena bistveni manipulaciji, tako da so bile dosežene biološke značilnosti, fiziološke funkcije ali strukturne lastnosti, pomembne za predvideno obnovitev, reparacijo ali nadomestitev. Predvsem se kot bistvene manipulacije ne štejejo manipulacije iz Priloge I,

— celice ali tkiva niso namenjena uporabi za enake bistvene funkcije ali funkcije pri prejemniku, kot so bile pri darovalcu.

(d) „Kombinirano zdravilo za napredno zdravljenje“ pomeni zdravilo za napredno zdravljenje, ki izpolnjuje naslednje pogoje:

— kot sestavni del izdelka mora vključevati enega ali več medicinskih pripomočkov v smislu člena 1(2)(a) Direktive 93/42/EGS ali enega ali več aktivnih medicinskih pripomočkov za vsaditev v smislu člena 1(2)(c) Direktive 90/385/EGS in

— njegov celični ali tkivni del mora vsebovati žive celice ali tkiva ali

— njegov celični ali tkivni del, ki vsebuje nežive celice ali tkiva, mora imeti na človeško telo učinek, ki se lahko šteje za primarnega glede na učinek omenjenih pripomočkov.

2. Če izdelek vsebuje žive celice ali tkiva, se farmakološko, imunološko ali presnovno delovanje teh celic ali tkiv upošteva kot glavni način delovanja izdelka.

3. Zdravilo za napredno zdravljenje, ki vsebuje avtologne (ki izvirajo od bolnika samega) ali alogenske (ki izvirajo od drugih ljudi) celice ali tkiva, se šteje, da je namenjeno alogenski uporabi.

4. Izdelek, ki je lahko zajet z opredelitvijo izdelka tkivnega inženirstva in z opredelitvijo zdravila za somatsko celično zdravljenje, se šteje kot izdelek tkivnega inženirstva.

5. Izdelek, ki je lahko zajet z opredelitvijo:

— zdravilo za somatsko celično zdravljenje ali izdelek tkivnega inženirstva in

— zdravilo za gensko zdravljenje

se šteje za zdravilo za gensko zdravljenje.

POGLAVJE 2

ZAHTEVE ZA DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Člen 3

Darovanje, pridobivanje in testiranje

Kadar zdravilo za napredno zdravljenje vsebuje človeške celice ali tkiva, se darovanje, pridobivanje in testiranje teh celic ali tkiv izvede v skladu z Direktivo 2004/23/ES.

Člen 4

Klinična preskušanja

1. Pravila iz člena 6(7) in člena 9(4) in (6) Direktive 2001/20/ES glede zdravil za gensko in somatsko celično zdravljenje se uporabljajo za izdelke tkivnega inženirstva.

2. Komisija po posvetovanju z Agencijo pripravi podrobne smernice o dobri klinični praksi, specifične za zdravila za napredno zdravljenje.

Člen 5

Dobra proizvodna praksa

Komisija po posvetu z Agencijo oblikuje smernice v skladu z načeli dobre proizvodne prakse, specifične za zdravila za napredno zdravljenje.

Člen 6

Vprašanja, značilna za medicinske pripomočke

1. Medicinski pripomoček, ki je sestavni del kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje, izpolnjuje bistvene zahteve iz Priloge 1 k Direktivi 93/42/EGS.

2. Aktivni medicinski pripomoček za vsaditev, ki je sestavni del kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje, izpolnjuje bistvene zahteve iz Priloge 1 k Direktivi 90/385/EGS.

Člen 7

Posebne zahteve za zdravila za napredno zdravljenje, ki vključujejo pripomočke

Poleg zahtev iz člena 6(1) Uredbe (ES) št. 726/2004 vsebujejo vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za napredno zdravljenje, ki vključujejo medicinske pripomočke, biomateriale, ogrodja ali matrice, opis fizikalnih lastnosti izdelka in njegovega delovanja ter opis metod za načrtovanje izdelka v skladu s Prilogo 1 k Direktivi 2001/83/ES.

POGLAVJE 3

**POSTOPEK ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Člen 8

Postopek vrednotenja

1. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini se posvetuje z Odborom za napredno zdravljenje o vsaki znanstveni oceni zdravil za napredno zdravljenje, ki je potrebna za pripravo znanstvenega mnenja iz členov 5(2) in (3) Uredbe (ES) št. 726/2004. Z Odborom za napredno zdravljenje se je treba posvetovati tudi v primeru ponovnega pregleda mnenja v skladu s členom 9(2) Uredbe (ES) št. 726/2004.

2. Odbor za napredno zdravljenje si pri pripravi osnutka mnenja za končno odobritev s strani Odbora za zdravila za humano uporabo prizadeva doseči znanstveno soglasje. Če takega soglasja ni mogoče doseči, Odbor za napredno zdravljenje sprejme stališče večine svojih članov. V osnutku mnenja se navedejo ločena mnenja in razlogi, na katerih temeljijo.

3. Osntek mnenja, ki ga Odbor za napredno zdravljenje poda v skladu z odstavkom 1, se pošlje predsedniku Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini pravočasno, da se zagotovi upoštevanje roka iz člena 6(3) ali člena 9(2) Uredbe (ES) št. 726/2004.

4. Kadar znanstveno mnenje o zdravilu za napredno zdravljenje, ki ga pripravi Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini na podlagi člena 5(2) in (3) Uredbe (ES) št. 726/2004, ni v skladu z osnutkom mnenja Odbora za napredno zdravljenje, Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini priloži svojemu mnenju podrobno znanstveno razlago za razhajanja.

5. Agencija pripravi posebne postopke za uporabo odstavkov 1 do 4.

Člen 9

Kombinirana zdravila za napredno zdravljenje

1. Za kombinirano zdravilo za napredno zdravljenje velja, da za celoten izdelek končno ovrednotenje poda Agencija.

2. Vloga za pridobitev dovoljenja za promet s kombiniranim zdravilom za napredno zdravljenje vključuje dokazilo o skladnosti z bistvenimi zahtevami iz člena 6.

3. Vloga za pridobitev dovoljenja za promet s kombiniranim zdravilom za napredno zdravljenje vsebuje, če je ta na voljo, oceno vključenih medicinskih pripomočkov ali aktivnih medicinskih pripomočkov za vsaditev, ki jo pripravi priglašeni organ v skladu z Direktivo 93/42/EGS ali Direktivo 90/385/EGS.

Agencija prizna rezultate navedene ocene pri vrednotenju zadevnega zdravila.

Agencija lahko od priglašene organa zahteva, da pošlje katere koli informacije v zvezi z izsledki njegove ocene. Priglašeni organ pošlje informacije v enem mesecu.

Če vloga ne vsebuje ocene, Agencija od priglašene organa, ki ga določi skupaj z vlagateljem, pridobi mnenje o skladnosti pripomočka s Prilogo I k Direktivi 93/42/EGS ali Prilogo 1 k Direktivi 90/385/EGS, razen če Odbor za napredno zdravljenje po nasvetu svojih strokovnjakov za medicinske pripomočke odloči, da sodelovanje priglašene organa ni potrebno.

POGLAVJE 4

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA,
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Člen 10

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Z odstopanjem od člena 11 Direktive 2001/83/ES vsebuje povzetek glavnih značilnosti zdravil za napredno zdravljenje informacije iz Priloge II k tej uredbi v tam navedenem vrstnem redu.

Člen 11

Označevanje zunanje/stične ovojnine

Z odstopanjem od členov 54 in 55(1) Direktive 2001/83/ES se na zunanji obojnini zdravil za napredno zdravljenje ali kadar zunanje ovojnine ni, na stični obojnini, navedejo podrobni podatki, našteti v Prilogi III k tej uredbi.

Člen 12

Posebna stična obojnina

Poleg podrobnih podatkov iz člena 55(2) in (3) Direktive 2001/83/ES se na stični obojnini zdravil za napredno zdravljenje navedejo še naslednji podrobni podatki:

- (a) enotne oznake darovanja in izdelkov, kakor so navedene v členu 8(2) Direktive 2004/23/ES;
- (b) enotna identifikacijska oznaka bolnika in navedba „samo za avtologno uporabo“ v primeru zdravil za napredno zdravljenje za avtologno uporabo.

Člen 13

Navodilo za uporabo

1. Z odstopanjem od člena 59(1) Direktive 2001/83/ES so navodila za uporabo zdravil za napredno zdravljenje sestavljena v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila in vsebujejo podatke, našteje v Prilogi IV k tej uredbi in v vrstnem redu, navedenem v njej.

2. Navodilo za uporabo odraža izsledke posvetovanj s ciljnimi skupinami bolnikov, da se zagotovi berljivost, jasnost in enostavna uporaba navodil.

POGLAVJE 5

**ZAHTEVE PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Člen 14

**Spremljanje učinkovitosti in neželenih učinkov ter
obvladovanje tveganj po pridobitvi dovoljenja za promet
z zdravilom**

1. Poleg zahtev za farmakovigilanco, določenih v členih 21 do 29 Uredbe (ES) št. 726/2004 vlagatelj v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom podrobno navede predvidene ukrepe, s katerimi zagotovi spremljanje učinkovitosti in neželenih učinkov zdravil za napredno zdravljenje.

2. Kadar obstaja poseben razlog za skrb, lahko Komisija po nasvetu Agencije zahteva, da se kot del dovoljenja za promet z zdravilom vzpostavi sistem za obvladovanje tveganj, s katerim se opredeli, opiše, prepreči ali zmanjša na najmanjšo možno raven tveganja, povezana z zdravili za napredno zdravljenje, vključno z vrednotenjem učinkovitosti navedenega sistema, ali da imetnik dovoljenja za promet izvede posebne študije po začetku trženja in jih predloži Agenciji v pregled.

Poleg tega Agencija lahko zahteva predložitev dodatnih poročil o vrednotenju učinkovitosti katerega koli sistema za obvladovanje tveganj in rezultatov izvedenih študij.

Ovrednotenje učinkovitosti katerega koli sistema za obvladovanje tveganj in rezultati izvedenih študij so vključeni v periodična posodobljena poročila o varnosti iz člena 24(3) Uredbe (ES) št. 726/2004.

3. Agencija nemudoma obvesti Komisijo, če ugotovi, da imetnik dovoljenja za promet ne izpolnjuje zahtev iz odstavka 2.

4. Agencija pripravi podrobne smernice za uporabo odstavkov 1, 2 in 3.

5. Če se zaradi kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje pojavijo neželeni učinki in dogodki, Agencija o tem obvesti zadevne nacionalne pristojne organe, odgovorne za izvajanje direktiv 90/385/EGS, 93/42/EGS in 2004/23/ES.

Člen 15

Sledljivost

1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravili za napredno zdravljenje vzpostavi in vzdržuje sistem zagotavljanja sledljivosti posameznega izdelka ter vhodnih snovi in surovin, vključno z vsemi snovmi, ki prihajajo v stik z vsebovanimi tkivi ali celicami, od virov, izdelave, pakiranja, skladiščenja, transporta do dostave bolnišnici, instituciji ali zasebni praksi, kjer se izdelek uporablja.

2. Bolnišnica, institucija ali zasebna praksa, kjer se zdravilo za napredno zdravljenje uporablja, vzpostavi in vzdržuje sistem sledljivosti bolnika in izdelka. Sistem vsebuje dovolj podatkov za povezavo vsakega izdelka in bolnika, ki je ta izdelek prejel, in obratno.

3. Kadar zdravilo za napredno zdravljenje vsebuje človeške celice ali tkiva, tako imetnik dovoljenja za promet, kakor tudi bolnišnica, institucija ali zasebna praksa, kjer se izdelek uporablja, zagotovijo, da so sistemi sledljivosti, vzpostavljeni v skladu z odstavkoma 1 in 2 tega člena, komplementarni in združljivi z zahtevami iz členov 8 in 14 Direktive 2004/23/ES v zvezi s človeškimi tkivi in celicami, ki niso krvne celice, ter iz členov 14 in 24 Direktive 2002/98/ES v zvezi s krvnimi celicami človeškega izvora.

4. Imetnik dovoljenja za promet hrani podatke iz odstavka 1 najmanj 30 let po izteku roka uporabnosti izdelka ali dlje, če to zahteva Komisija kot pogoj za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

5. V primeru stečaja ali likvidacije imetnika dovoljenja za promet in v primeru, da dovoljenje za promet z zdravilom ni preneseno na drug pravni subjekt, se podatki iz odstavka 1 prenesejo na Agencijo.

6. V primeru, da se dovoljenje za promet z zdravilom začasno prekliče, prekliče ali umakne, ostane imetnik dovoljenja za promet zavezan obveznostim, določenim v odstavkih 1, 3 in 4.

7. Komisija pripravi podrobne smernice v zvezi z uporabo odstavkov 1 do 6, zlasti vrsto in količino podatkov iz odstavka 1.

POGLAVJE 6

SPODBUDE

Člen 16

Znanstveno svetovanje

1. Vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet lahko zahteva od Agencije nasvet glede oblikovanja in izvajanja farmakovigilancijskih aktivnosti in sistema za obvladovanje tveganj iz člena 14.

2. Z odstopanjem od člena 8(1) Uredbe Sveta (ES) št. 297/95 z dne 10. februarja 1995 o pristojbinah, ki se plačujejo Evropski agenciji za vrednotenje zdravil⁽¹⁾ se za vsak nasvet Agencije iz odstavka 1 tega člena in člena 57(1)(n) Uredbe (ES) št. 726/2004 v zvezi z zdravili za napredno zdravljenje, uporablja za mala in srednje velika podjetja 90 %, za druge vlagatelje pa 65 % znižanje pristojbine, ki jo je treba plačati Agenciji.

Člen 17

Znanstveno priporočilo o razvrstitvi naprednega zdravljenja

1. Kateri koli vlagatelj, ki razvija izdelek na osnovi genov, celic ali tkiv, lahko od Agencije zahteva znanstveno priporočilo, ki naj določi, ali se zadevni izdelek na znanstveni podlagi šteje za zdravilo za napredno zdravljenje. Agencija to priporočilo izda v 60 dneh od prejema zahteve in po posvetovanju s Komisijo.

2. Agencija objavi povzetke priporočil, izdanih v skladu s odstavkom 1, potem ko izbriše vse poslovne podatke zaupne narave.

Člen 18

Potrjevanje kakovosti in nekliničnih podatkov

Mala in srednja podjetja, ki razvijajo zdravilo za napredno zdravljenje, lahko za znanstveno vrednotenje in potrjevanje predložijo Agenciji vse ustrezne podatke o kakovosti in, če so dostopni, neklinične podatke, zahtevane v skladu z moduloma 3 in 4 Priloge I k Direktivi 2001/83/ES.

Komisija sprejme določbe za vrednotenje in potrjevanje takih podatkov v skladu z regulativnim postopkom iz člena 26(2).

Člen 19

Znižanje pristojbine za dovoljenje za promet

1. Z odstopanjem od Uredbe (ES) št. 297/95 se pristojbina za dovoljenje za promet zmanjša za 50 %, če je vlagatelj bolnišnica ali malo ali srednje podjetje, ki lahko dokaže, da gre za poseben interes javnega zdravja v Skupnosti za zadevno zdravilo za napredno zdravljenje.

⁽¹⁾ UL L 35, 15.2.1995, str. 1. Uredba, kakor je bila nazadnje spremenjena z Uredbo (ES) št. 1905/2005 (UL L 304, 23.11.2005, str. 1).

2. Odstavek 1 se uporablja tudi za pristojbine, ki jih zaračunava Agencija za dejavnosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v prvem letu po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom za napredno zdravljenje.

3. Odstavka 1 in 2 se uporabljata v prehodnem obdobju, določenem v členu 29.

POGLAVJE 7

ODBOR ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE

Člen 20

Odbor za napredno zdravljenje

1. Znotraj Agencije se ustanovi Odbor za napredno zdravljenje.

2. Razen kadar je s to uredbo določeno drugače, se za Odbor za napredno zdravljenje uporablja Uredba (ES) št. 726/2004.

3. Izvršni direktor Agencije zagotovi ustrezno sodelovanje med Odborom za napredno zdravljenje in drugimi odbori Agencije, zlasti Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini, Odborom za zdravila sirote, njihovimi delovnimi telesi in drugimi znanstvenimi svetovalnimi skupinami.

Člen 21

Sestava Odbora za napredno zdravljenje

1. Odbor za napredno zdravljenje sestavljajo naslednji člani:

(a) pet članov ali kooptiranih članov Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini, ki prihajajo iz petih držav članic, in nadomestni člani, ki jih predlagajo posamezne države članice ali v primeru nadomestnih članov kooptiranih članov Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini po nasvetu ustreznega kooptiranega člana. Teh pet članov in nadomestne člane imenuje Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini;

(b) član in nadomestni član, ki ga imenuje vsaka država članica, razen tistih, ki že imajo člana in nadomestnega člana, imenovanega s strani Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini, in ki zastopa pristojni nacionalni organ;

(c) dva člana in dva nadomestna člana, ki jih imenuje Komisija na podlagi javnega razpisa in po posvetovanju z Evropskim parlamentom, da zastopajo klinične zdravnike;

(d) dva člana in dva nadomestna člana, ki jih imenuje Komisija na podlagi javnega razpisa po posvetovanju z Evropskim parlamentom, da zastopajo združenja bolnikov.

Nadomestni člani zastopajo člane in ob njihovi odsotnosti glasujejo namesto njih.

2. Vsi člani Odbora za napredno zdravljenje so izbrani zaradi svojih znanstvenih usposobljenosti ali izkušenj v zvezi z zdravili za napredno zdravljenje. Za doseganje cilja iz odstavka 1(b) izvršni direktor Agencije usklajuje sodelovanje držav članic za zagotovitev končne sestave Odbora za napredno zdravljenje, ki naj ustrezno in enakomerno zajema znanstvena področja, pomembna za napredno zdravljenje, vključno z medicinskimi pripomočki, tkivnim inženirstvom, genskim zdravljenjem, celičnim zdravljenjem, biotehnologijo, kirurgijo, farmakovigilanco, obvladovanjem tveganj in etiko.

Vsaj dva člana Odbora za napredno zdravljenje in dva nadomestna člana imata strokovno znanje o medicinskih pripomočkih.

3. Člani Odbora za napredno zdravljenje so imenovani za obdobje treh let z možnostjo obnovitve mandata. Na sestankih Odbora za napredno zdravljenje jih lahko spremljajo strokovnjaki.

4. Odbor za napredno zdravljenje izmed svojih članov izvoli predsednika za obdobje treh let z možnostjo enkratne obnovitve.

5. Agencija objavi imena in podatke o znanstveni usposobljenosti vseh članov, zlasti na spletni strani Agencije.

Člen 22

Navzkrižje interesov

Poleg zahtev iz člena 63 Uredbe (ES) št. 726/2004 člani in nadomestni člani Odbora za napredno zdravljenje nimajo finančnih ali drugih interesov v biotehnoškem sektorju in sektorju medicinskih pripomočkov, ki bi lahko vplivali na njihovo nepristranskost. Vsi posredni interesi, ki bi lahko bili povezani s temi sektorji, se vnesejo v register iz člena 63(2) Uredbe (ES) št. 726/2004.

Člen 23

Naloge Odbora za napredno zdravljenje

Naloge Odbora za napredno zdravljenje so:

(a) oblikuje osnutek mnenja o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila za napredno zdravljenje, da ga končno odobri

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini, in mu svetuje v zvezi z vsemi podatki, pridobljenimi med razvojem takšnega zdravila;

(b) v skladu s členom 17 svetuje o tem, ali se zdravilo šteje za zdravilo za napredno zdravljenje;

(c) na zahtevo Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini svetuje o vseh zdravilih, za katera se za vrednotenje kakovosti, varnosti in učinkovitosti lahko zahteva posebno strokovno znanje na enem od znanstvenih področij iz člena 21(2);

(d) na zahtevo izvršnega direktorja Agencije ali Komisije svetuje o vseh vprašanih v zvezi z zdravili za napredno zdravljenje;

(e) nudi znanstveno pomoč pri izdelavi vseh dokumentov v zvezi z izpolnjevanjem ciljev te uredbe;

(f) na zahtevo Komisije zagotavlja znanstveno strokovno znanje in svetuje pri vseh spodbudah Skupnosti, povezanih z razvojem inovativnih zdravil in zdravljenj, ki zahtevajo posebno strokovno znanje na enem od znanstvenih področij iz člena 21(2);

(g) prispeva k postopkom znanstvenega svetovanja iz člena 16 te uredbe in člena 57(1)(n) Uredbe (ES) št. 726/2004.

POGLAVJE 8

SPLOŠNE IN KONČNE DOLOČBE

Člen 24

Prilagoditev prilog

Zaradi prilagoditve znanstvenemu in tehničnemu razvoju Komisija po posvetu z Agencijo in v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 26(3) spremeni priloge I do IV.

Člen 25

Poročilo in revizija

Do 30. decembra 2012 Komisija objavi splošno poročilo o uporabi te uredbe, ki vključuje izčrpne podatke o različnih oblikah zdravil za napredno zdravljenje, odobrenih v skladu s to uredbo.

Komisija v tem poročilu oceni vpliv tehničnega napredka na uporabo te uredbe. Pregleda tudi področje uporabe te uredbe, še posebej pa vključi pregled regulatornega okvira za kombinirana zdravila za napredno zdravljenje.

Člen 26

Postopek v odboru

1. Komisiji pomaga Stalni odbor za zdravila za uporabo v humani medicini, ustanovljen na podlagi člena 121(1) Direktive 2001/83/ES.

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

Rok iz člena 5(6) Sklepa 1999/468/ES je tri mesece.

3. Pri sklicevanju na ta odstavek se uporabljata člen 5a(1) do (4) in člen 7 Sklepa 1999/468/ES, ob upoštevanju določb člena 8 Sklepa.

Člen 27

Spremembe k Uredbi (ES) št. 726/2004

Uredba (ES) št. 726/2004 se spremeni:

1. v prvem pododstavku člena 13(1) se prvi stavek nadomesti z naslednjim:

„Brez poseganja v člen 4(4) in (5) Direktive 2001/83/ES je dovoljenje za promet, izdano v skladu s to uredbo, veljavno v vsej Skupnosti.“;

2. člen 56 se spremeni:

(a) v odstavku 1 se vstavi naslednja točka:

„(da) Odbor za napredno zdravljenje;“

(b) v prvem stavku prvega pododstavka odstavka 2 se besedilo „v odstavku 1(a) do (d)“ nadomesti z besedilom „v odstavku 1(a) do (da)“;

3. Priloga se spremeni:

(a) vstavi se naslednja točka:

„1a. Zdravila za napredno zdravljenje, kakor so opredeljena v členu 2 Uredbe (ES) št. 1394/2007 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 13. novembra 2007 o zdravilih za napredno zdravljenje (*).“

(* UL L 324, 10.12.2007, str. 121.“;

(b) drugi pododstavek točke 3 se nadomesti z:

„Po 20. maju 2008 lahko Komisija po posvetovanju z Agencijo predloži kateri koli ustrezen predlog za spremembo te točke, Evropski parlament in Svet pa v skladu s Pogodbo o tem sprejmeta odločitev.“.

Člen 28

Spremembe k Direktivi 2001/83/ES

Direktiva 2001/83/ES se spremeni:

1. v členu 1 se vstavi naslednja točka:

„4a. Zdravilo za napredno zdravljenje:

Izdelek, kakor je opredeljen v členu 2 Uredbe (ES) št. 1394/2007 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 13. novembra 2007 o zdravilih za napredno zdravljenje (*).

(* UL L 324, 10.12.2007, str. 121.“;

2. v členu 3 se doda naslednja točka:

„7. Katero koli zdravilo za napredno zdravljenje, kakor je opredeljeno v Uredbi (ES) št. 1394/2007, ki je pripravljeno nerutinsko v skladu s posebnimi standardi kakovosti in uporabljeno v bolnišnici v isti državi članici ob izključni poklicni odgovornosti zdravnika v skladu s posameznim receptom za posamično zdravilo za posameznega bolnika.

Izdelavo teh izdelkov odobri pristojni organ države članice. Države članice zagotovijo, da so nacionalne zahteve po sledljivosti in farmakovigilanci kot tudi posebni standardi kakovosti iz tega odstavka enaki tistim, ki so za zdravila za napredno zdravljenje, za katera se zahteva odobritev v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila, zagotovljeni na ravni Skupnosti (*).

(* UL L 136, 30.4.2004, str. 1. Uredba, kakor je bila spremenjena z Uredbo (ES) št. 1901/2006 (UL L 378, 27.12.2006, str. 1).“;

3. v členu 4 se doda naslednji odstavek:

„5. Ta direktiva in vse v njej navedene uredbe ne vplivajo na uporabo nacionalne zakonodaje, ki prepoveduje ali omejuje uporabo kakršne koli posebne vrste človeških ali živalskih celic ali prodajo, dobavo ali uporabo zdravil, ki vsebujejo te celice ali jih te celice sestavljajo ali so izdelane na njihovi podlagi, iz razlogov, ki jih ne obravnava zgoraj navedena zakonodaja Skupnosti. Države članice Komisijo obvestijo o zadevni nacionalni zakonodaji. Komisija te podatke objavi v registru.“;

4. v členu 6(1) se prvi pododstavek nadomesti z:

„Zdravilo je lahko v državi članici dano na trg samo na podlagi dovoljenja za promet, ki ga pristojni organi navedene države članice izdajo v skladu s to direktivo ali ki je bilo izdano v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004 v povezavi z Uredbo (ES) št. 1394/2007.“

Člen 29

Prehodno obdobje

1. Zdravila za napredno zdravljenje, razen izdelkov tkivnega inženirstva, ki so bila 30. decembra 2008 v skladu z nacionalno zakonodajo ali zakonodajo Skupnosti zakonito na trgu Skupnosti, je treba uskladiti s to uredbo najpozneje do 30. decembra 2011.

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Strasbourgu, 13. novembra 2007

Za Evropski parlament
Predsednik
H.-G. PÖTTERING

Za Svet
Predsednik
M. LOBO ANTUNES

2. Izdelke tkivnega inženirstva, ki so bili 30. decembra 2008 v skladu z nacionalno zakonodajo ali zakonodajo Skupnosti zakonito na trgu Skupnosti, je treba uskladiti s to uredbo najpozneje do 30. decembra 2012.

3. Z odstopanjem od člena 3(1) Uredbe (ES) št. 297/95 se Agenciji v zvezi z vlogami, predloženimi za dovoljenje za promet z zdravili za napredno zdravljenje, navedenimi v odstavkih 1 in 2 tega člena, ne plačujejo pristojbine.

Člen 30

Začetek veljavnosti

Ta uredba začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Uporablja se od 30. decembra 2008.

PRILOGA I

Manipulacije iz prve alinee člena 2(1)(c)

- rezanje,
 - mletje,
 - oblikovanje,
 - centrifugiranje,
 - namakanje v antibiotičnih ali protimikrobnih raztopinah,
 - sterilizacija,
 - obsevanje,
 - ločevanje celic, koncentriranje ali čiščenje,
 - filtriranje,
 - liofilizacija,
 - zamrzovanje,
 - shranjevanje z zamrzovanjem,
 - vitrifikacija.
-

PRILOGA II

Povzetek glavnih značilnosti zdravila iz člena 10

1. Ime zdravila.
2. Sestava izdelka:
 - 2.1 splošni opis izdelka, po potrebi, opremljen z razlagalnimi grafičnimi prikazi in risbami;
 - 2.2 kakovostna in količinska sestava zdravilnih učinkovin in drugih sestavin izdelka, ki so bistvenega pomena za ustrezno uporabo, dajanje ali vsaditev izdelka. Kadar izdelek vsebuje celice ali tkiva, se zagotovi podroben opis teh celic ali tkiv in njihovega posebnega izvora, vključno z vrsto živali v primerih nečloveškega izvora.

Za seznam pomožnih snovi glej točko 6.1.
3. Farmacevtska oblika.
4. Klinični podatki:
 - 4.1 terapevtske indikacije;
 - 4.2 odmerjanje in podrobna navodila za uporabo, aplikacijo, vsaditev ali dajanje odraslim, in po potrebi, otrokom ali drugim posebnim uporabnikom, po potrebi z razlagalnimi grafičnimi prikazi in risbami;
 - 4.3 kontraindikacije;
 - 4.4 posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri uporabi, vključno z vsemi posebnimi previdnostnimi ukrepi, ki jih morajo osebe, ki imajo opraviti s takimi zdravili in jih dajejo ali vsadijo bolnikom, upoštevati skupaj z vsemi previdnostnimi ukrepi, ki jih mora upoštevati bolnik;
 - 4.5 medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij;
 - 4.6 uporaba med nosečnostjo in dojenjem;
 - 4.7 vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji;
 - 4.8 neželeni učinki;
 - 4.9 preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi).
5. Farmakološki podatki:
 - 5.1 farmakodinamične lastnosti;
 - 5.2 farmakokinetične lastnosti;
 - 5.3 neklinični podatki o varnosti.
6. Podatki o kakovosti:
 - 6.1 seznam pomožnih snovi, vključno s sistemi konzerviranja;
 - 6.2 inkompatibilnosti;
 - 6.3 rok uporabnosti, in če je potrebno, po rekonstituciji zdravila ali po prvem odpiranju stične ovojnine;

- 6.4 posebna navodila za shranjevanje;
 - 6.5 vrsta in vsebina ovojnine ter posebne opreme za uporabo, dajanje ali vsaditev, če je potrebno, skupaj z razlagalnimi grafičnimi prikazi in risbami;
 - 6.6 posebni previdnostni ukrepi ter navodila za ravnanje in odlaganje uporabljenih zdravil za napredno zdravljenje ali odpadkov, ki iz njih nastanejo, če je to primerno in, če je potrebno, opremljen z razlagalnimi grafičnimi prikazi in risbami.
 7. Imetnik dovoljenja za promet.
 8. Številka(-e) dovoljenja za promet z zdravilom.
 9. Datum prve pridobitve ali podaljšanja dovoljenja za promet.
 10. Datum pregleda besedila.
-

PRILOGA III

Označevanje zunanje/stične ovojnine iz člena 11

- (a) Ime zdravila in, če je primerno, navedba, ali je zdravilo namenjeno dojenčkom, otrokom ali odraslim; dodati je treba mednarodno nelastniško ime (INN), ali če to ne obstaja, običajno splošno ime;
 - (b) opis zdravilne(-ih) učinkovine(-e) z navedbo kakovostne in količinske sestave ter kadar izdelek vsebuje celice ali tkiva, še navedba: „Ta izdelek vsebuje celice človeškega/živalskega [kot je ustrezno] izvora“, skupaj s kratkim opisom teh celic ali tkiv in njihovega posebnega izvora, vključno z vrsto živali v primerih nečloveškega izvora;
 - (c) farmacevtska oblika in, če je primerno, vsebina izražena v enotah mase, prostornine ali številu odmerkov zdravila;
 - (d) seznam pomožnih snovi, vključno s sistemi konzerviranja;
 - (e) postopek za uporabo, aplikacijo, vsaditev ali dajanje in, če je potrebno, pot uporabe zdravila. Če je primerno, je treba zagotoviti prostor, kamor se vpiše predpisan odmerek zdravila;
 - (f) posebno opozorilo, da je zdravilo treba shranjevati nedosegljivo otrokom;
 - (g) katero koli posebno opozorilo za določeno zdravilo, če je to potrebno;
 - (h) jasno izražen datum izteka roka uporabnosti (mesec in leto ter dan, če je primerno);
 - (i) posebna navodila za shranjevanje, če obstajajo;
 - (j) posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neuporabljenih zdravil ali iz njih nastalih odpadnih snovi, če je to primerno, kot tudi navedba vsakega ustreznega uveljavljenega sistema zbiranja teh snovi;
 - (k) ime in naslov imetnika dovoljenja za promet in, če je to primerno, ime predstavnika, ki ga za zastopanje imenuje imetnik dovoljenja za promet;
 - (l) številko dovoljenja za promet z zdravilom;
 - (m) serijska številka proizvajalca ter enotne oznake darovanja in izdelkov, kakor so navedene v členu 8(2) Direktive 2004/23/ES;
 - (n) v primeru zdravil za napredno zdravljenje za avtologno uporabo enotna identifikacijska oznaka bolnika in izjava „samo za avtologno uporabo“.
-

PRILOGA IV

Navodilo za uporabo iz člena 13

- (a) Za identifikacijo zdravila za napredno zdravljenje:
- (i) ime zdravila za napredno zdravljenje in, če je primerno, navedba, ali je zdravilo namenjeno dojenčkom, otrokom ali odraslim. Navede se tudi splošno ime;
 - (ii) terapevtsko skupino ali način delovanja v bolniku lahko razumljivem jeziku;
 - (iii) kadar zdravilo vsebuje celice ali tkiva, se zagotovi podroben opis teh celic ali tkiva in njihovega posebnega izvora, vključno z vrsto živali v primerih nečloveškega izvora;
 - (iv) kadar zdravilo vsebuje medicinske pripomočke ali medicinske pripomočke za vsaditev, opis teh pripomočkov in njihovega posebnega izvora.
- (b) terapevtske indikacije;
- (c) seznam podatkov, ki jih je treba poznati pred jemanjem ali uporabo zdravila, vključno s:
- (i) kontraindikacijami;
 - (ii) ustreznimi previdnostni ukrepi za uporabo;
 - (iii) oblikami medsebojnega delovanja z drugimi zdravili ter drugimi oblikami interakcij (npr. alkohol, tobak, hrana), ki lahko vplivajo na delovanje zdravila;
 - (iv) posebnimi opozorili;
 - (v) če je to primerno, z morebitnimi vplivi na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji;
 - (vi) pomožnimi snovmi, za katere je znano, da so pomembne za varno in učinkovito uporabo zdravil in so zajete v podrobnih smernicah, objavljenih v skladu s členom 65 Direktive 2001/83/ES.
- Ta seznam upošteva tudi posebne pogoje nekaterih skupin uporabnikov, kot so otroci, nosečnice ali doječe matere, starejši, osebe s posebnimi bolezenskimi stanji;
- (d) običajni podatki, potrebni za pravilno uporabo, zlasti:
- (i) odmerjanje;
 - (ii) postopek uporabe, aplikacije, dajanja ali vsaditve in, če je potrebno, pot uporabe zdravila;
in, če je primerno, glede na naravo zdravila;
 - (iii) pogostost uporabe zdravila, in, če je potrebno, navedba primerne časa, ko se zdravilo sme ali mora jemati;
 - (iv) trajanje zdravljenja, kadar bi moralo biti omejeno;
 - (v) ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru prevelikega odmerjanja (npr. simptomi, nujni postopki);
 - (vi) podatki o načinu ukrepanja, če je bolnik izpustil enega ali več odmerkov;
 - (vii) posebno priporočilo, naj se bolnik glede pojasnil o uporabi zdravila posvetuje z zdravnikom ali farmacevtom, kakor je primerno;
- (e) opis neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri običajni uporabi zdravila, in če je potrebno, ukrepi, ki jih je treba sprejeti v takem primeru; bolnika je treba izrecno pozvati, da o vseh neželenih učinkih, ki niso navedeni v navodilu, takoj obvesti zdravnika ali farmacevta;

-
- (f) navedba glede datuma izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojnini:
- (i) z opozorilom, da se zdravilo po navedenem datumu izteka roka uporabnosti ne sme uporabljati;
 - (ii) s posebnimi navodili za shranjevanje, kadar je primerno;
 - (iii) z opozorilom v zvezi z določenimi vidnimi znaki kvarjenja, kadar je potrebno;
 - (iv) s polno kakovostno in količinsko sestavo zdravila;
 - (v) z imenom in naslovom imetnika dovoljenja za promet, in če je to primerno, imenom predstavnika, ki ga imetnik dovoljenja imenuje v državah članicah;
 - (vi) z imenom in naslovom proizvajalca;
- (g) datum zadnjega pregleda navodila za uporabo.
-