

Ročník 2008

---



# SBÍRKA ZÁKONŮ

## ČESKÁ REPUBLIKA

---

Částka 73

Rozeslána dne 30. června 2008

Cena Kč 131,-

---

### O B S A H:

228. Vyhláška o registraci léčivých přípravků

229. Vyhláška o výrobě a distribuci léčiv

---

## 228

## VYHLÁŠKA

ze dne 23. června 2008

## o registraci léčivých přípravků

Ministerstvo zdravotnictví a Ministerstvo zemědělství stanoví podle § 114 odst. 2 a k provedení § 2 odst. 2 písm. c), § 8 odst. 5, § 26 odst. 5 písm. l), § 26 odst. 7, § 27 odst. 5, 7, 11 a 12, § 28 odst. 1 písm. c), § 28 odst. 3, § 29 odst. 2, § 30 odst. 3 a 7, § 32 odst. 3, § 33 odst. 3 písm. g) bodu 4, § 34 odst. 1 a 3, § 35 odst. 2, 3 a 12, § 36 odst. 1, § 37 odst. 1 až 3, 5 a 6, § 38, § 40 odst. 2 písm. f), § 40 odst. 3, § 44 odst. 3 a 9 písm. f), § 45 odst. 7 písm. b), § 49 odst. 5, § 91 odst. 2 písm. b) a § 92 odst. 11 a 12 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech):

## § 1

## Úvodní ustanovení

(1) Tato vyhláška zapracovává příslušné předpisy Evropských společenství<sup>1)</sup> a upravuje registraci léčivých přípravků, její změny, prodloužení, převod registrace, převzetí registrace, vydávání povolení pro souběžný dovoz, předkládání a navrhování specifických léčebných programů s využitím neregistrovaných humánních léčivých přípravků, způsob oznamování a vyhodnocování nežádoucích účinků léčivého přípravku, včetně náležitostí periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti, a způsob a rozsah oznámení o předepsání nebo použití neregistrovaného léčivého přípravku, náležitosti zpráv podávaných osobou odpovědnou za farmakovigilanci, způsob podání informace o neintervenční studii v České republice a o jejím ukončení, bližší podmínky uchovávání dokumentace včetně rozsahu, a dále stanoví pravidla pro stanovení rozsahu poskytovanych informací z farmakovigilančního systému.

(2) Pro účely této vyhlášky se rozumí

a) vakcínami, toxiny a séry, ze kterých se sestávají humánní imunologické léčivé přípravky podle § 2 odst. 2 písm. c) zákona o léčivech:

1. vakcíny používané k aktivní imunizaci, jako

vakcíny proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli, proti přenosné dětské obrně, virové hepatitidě A, virové hepatitidě B, choleře, tuberkulóze (BCG), proti neštovicím,

2. přípravky používané k pasivní imunizaci, jako difterický antitoxin, globulin proti neštovicím, antilymfocytární globulin,

3. přípravky používané k ověření stavu imunity, zejména tuberkulin a tuberkulin PPD, toxiny pro Schickův test a Dickův test, brucellin,

b) alergenovým přípravkem jakýkoli humánní přípravek, který je určený ke zjištění nebo vyvolání specifické získané změny imunitní odpovědi na alergizující agens,

c) novou léčivou látkou léčivá látka, která je:

1. chemické nebo biologické povahy nebo má povahu radiofarmaka a není dosud obsažena v žádném přípravku registrovaném v rámci Evropských společenství (dále jen „Společenství“),

2. izomerem, směsí izomerů, komplex, derivát nebo sůl chemické látky mající odlišné vlastnosti s ohledem na bezpečnost a účinnost dané chemické látky obsažené v přípravku již registrovaném v rámci Společenství,

3. biologickou látkou, mající odlišnou molekulární strukturu, původ zdroje suroviny nebo způsob výroby od biologické látky obsažené v přípravku již registrovaném v rámci Společenství, nebo

4. povahy radiofarmaka, a je radionuklidem nebo nosičem dosud neobsaženým v žádném přípravku již registrovaném v rámci Společenství nebo jde o mechanismus včlenění radionuklidu do molekuly, který dosud nebyl použit v žádném přípravku registrovaném v rámci Společenství,

d) biologickou látkou látka, která je vyrobena nebo

<sup>1)</sup> Směrnice 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícího se humánních léčivých přípravků, ve znění směrnice 2002/98/ES, směrnice 2003/63/ES, směrnice 2004/24/ES a směrnice 2004/27/ES.

Směrnice 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícího se veterinárních léčivých přípravků, ve znění směrnice 2004/28/ES.

Směrnice 78/25/EHS o sblížování právních předpisů týkajících se barviv, která mohou být přidávána do léčivých přípravků, ve znění směrnice 81/464/EHS.

extrahována z biologického zdroje a k jejíž charakterizaci a stanovení jakosti je nutná kombinace fyzikálních, chemických a biologických zkoušek a údajů o výrobním procesu a jeho kontrole,

- e) biologickým léčivým přípravkem přípravek, jehož léčivou látkou je biologická látka; v důsledku toho se za biologické léčivé přípravky především považují imunologické léčivé přípravky, krevní deriváty, léčivé přípravky spadající do oblasti působnosti stanovené předpisem Společenství upravujícím postupy Společenství pro registraci a dozor nad léčivými přípravky<sup>2)</sup> a přípravky pro moderní terapii vymezené v části IV přílohy č. 1 této vyhlášky,
- f) systémem řízení rizik systém farmakovigilančních aktivit a zásahů vytvořených k aktivní identifikaci, charakterizaci a prevenci nebo minimalizaci rizik spojených s používáním léčivých přípravků, zahrnující komunikaci rizik a hodnocení účinnosti opatření k minimalizaci rizika; systém řízení rizik popisuje plán pro řízení rizik nebo aktualizovaný plán pro řízení rizik.

## § 2

### Specifické léčebné programy s využitím v České republice neregistrovaných humánních přípravků

(1) Obsahem návrhu specifického léčebného programu (dále jen „léčebný program“) jsou kromě údajů stanovených zákonem o léčivech

- a) obchodní firma a sídlo předkladatele, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání, jde-li o fyzickou osobu,
- b) zdůvodnění léčebného programu; odůvodnění skutečnosti, že předmětem léčebného programu je léčba, prevence nebo stanovení diagnózy vzácného onemocnění nebo jde o jinou mimořádnou potřebu a jedná se o stavy závažně ohrožující lidské zdraví; za stav závažně ohrožující lidské zdraví je považován stav, který může zapříčinit smrt, ohrozit život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, může mít za následek trvalé nebo významné poškození zdraví

nebo omezení schopností; uvedou se jiné postupy léčby, prevence nebo diagnózy připadající v daném případě v úvahu,

- c) název humánního přípravku, který má být použit v léčebném programu, včetně uvedení obsahu léčivých látek, velikosti a počtu balení a informace, zda humánní přípravek je registrován v zahraničí; pokud je v zahraničí registrován, uvede se země, rok registrace, držitel rozhodnutí o registraci a registrační číslo,
- d) farmaceutické údaje o použitém humánním přípravku v rozsahu odpovídajícím stavu registrace; v případě humánních přípravků registrovaných v některém státě Společenství nebo státě, s nímž byla uzavřena mezinárodní dohoda<sup>3)</sup>, se farmaceutické údaje nepředkládají, je-li současně obsahem návrhu léčebného programu souhrn údajů o přípravku podle písmene f); v ostatních případech se předkládají farmaceutické údaje v rozsahu odpovídajícím žádosti o povolení nebo ohlášení klinického hodnocení podle jiného právního předpisu<sup>4)</sup>; nebo je možné tyto údaje nahradit dokladem o kontrolách jakosti podle § 62 odst. 1 zákona o léčivech,
- e) doklad o tom, že výrobce zajistí humánní přípravek pro léčebný program, pokud předkladatelem léčebného programu není výrobce humánního přípravku,
- f) předklinické a klinické údaje o humánním přípravku v rozsahu odpovídajícím souboru informací pro zkoušejícího předkládané při žádosti o povolení klinického hodnocení<sup>4)</sup>; v případě humánních přípravků registrovaných v zahraničí lze tyto údaje nahradit textem souhrnu údajů o přípravku odpovídajícím textu schválenému příslušným orgánem státu, ve kterém je humánní přípravek registrován,
- g) plán léčebného programu vymezující cílovou skupinu osob, indikace, omezení pro zařazení do programu, způsob použití humánního přípravku včetně dávkování, dobu trvání léčebného programu,

<sup>2)</sup> Příloha nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky a kterým se zakládá Evropská léková agentura.

<sup>3)</sup> Například dohoda o vzájemném uznávání ve vztahu k posuzování shody, osvědčení a označení mezi Evropským společenstvím a Austrálií (Úř. věst. L 229, 17. 8. 1998, s. 3), dohoda o vzájemném uznávání ve vztahu k posuzování shody mezi Evropským společenstvím a Novým Zélandem (Úř. věst. L 229, 17. 8. 1998, s. 62), dohoda o vzájemném uznávání mezi Evropským společenstvím a Kanadou (Úř. věst. L 280, 16. 10. 1998, s. 3), dohoda o vzájemném uznávání mezi Evropským společenstvím a Japonskem (Úř. věst. L 284, 29. 10. 2001, s. 3), dohoda mezi Evropským společenstvím a Švýcarskou konfederací o vzájemném uznávání ve vztahu k posuzování shody (Úř. věst. L 114, 30. 4. 2002, s. 369).

<sup>4)</sup> Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčiv.

- h) způsob distribuce a identifikační údaje<sup>5)</sup> osoby zajišťující distribuci humánního přípravku; těmito údaji jsou obchodní firma a sídlo této osoby, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání této osoby, jde-li o fyzickou osobu; pokud předkladatelem léčebného programu není distributor, předloží se doklad o tom, že distributor je informován a souhlasí se zajištěním distribuce v rámci léčebného programu,
- i) způsob výdeje daného humánního přípravku,
- j) způsob monitorování a vyhodnocování bezpečnosti a účinnosti humánního přípravku,
- k) informace pro pacienta v českém jazyce odpovídající přiměřeně informacím určeným subjektům klinického hodnocení, popřípadě příbalové informace humánního přípravku,
- l) identifikační údaje<sup>5)</sup> osoby zajišťující kontrolu průběhu léčebného programu a údaje o intervalech provádění kontroly a způsobu její dokumentace,
- m) informace, zda zahájení léčebného programu je považováno za neodkladné,
- n) doklad o provedení náhrady výdajů posouzení žádosti.

Není-li předkladatelem návrhu léčebného programu výrobce, distributor nebo držitel rozhodnutí o registraci některého humánního přípravku a jde-li o léčebný program, na jehož provedení je veřejný zájem nebo který může mít zvlášť významné důsledky pro širší okruh osob, poskytne Ústav na vyžádání předkladatele součinnost při shromáždění údajů podle písmen c) a d) v rozsahu jemu dostupných informací.

(2) Ústav vypracuje stanovisko, které předá Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“). Ministerstvo, s přihlédnutím k tomuto stanovisku, vydá písemný souhlas s prováděním léčebného programu nebo návrh odmítne, případně přihlédne k potřebě neodkladného zahájení léčebného programu. Výsledek posouzení ministerstvo sdělí předkladateli a Ústavu, který v případě vydání souhlasu přidělí humánnímu přípravku kód, jde-li o humánní přípravek podléhající registraci.

(3) O léčebném programu, ke kterému byl vydán souhlas, se zveřejňují tyto údaje:

- a) název humánního přípravku, jeho léková forma, kvalitativní a kvantitativní obsah léčivých látek

v humánním přípravku, velikost balení, výrobce, popřípadě držitel rozhodnutí o registraci v jiné zemi, distributor nebo osoba dovážející humánní přípravek ze třetích zemí,

- b) jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání předkladatele, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firma a sídlo, jde-li o právnickou osobu,
- c) cíl léčebného programu a doba platnosti souhlasu.

### § 3

#### Údaje a dokumentace k žádostem

(1) Žádosti a další dokumentace předkládané Ústavu, jde-li o humánní přípravky, nebo Veterinárnímu ústavu, jde-li o veterinární přípravky, musí být předloženy v elektronické podobě, pokud ve zvláštních případech není s Ústavem, jde-li o humánní přípravky, nebo s Veterinárním ústavem, jde-li o veterinární přípravky, dohodnuto jinak. Při zpracování žádosti a další dokumentace v elektronické podobě se v případě humánních přípravků použije elektronický formát eCTD<sup>6)</sup> podle pokynů Ústavu; tento formát se použije i pro informace a zprávy podávané podle této vyhlášky v elektronické podobě Ústavu.

(2) V žádosti se kromě údajů stanovených zákonem o léčivech uvede

- a) obchodní firma a sídlo právnické osoby nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání fyzické osoby, podává-li tato osoba žádost na základě zmocnění žadatelem,
- b) návrh způsobu výdeje přípravku, jde-li o žádost o registraci nebo o změnu registrace týkající se způsobu výdeje přípravku,
- c) registrační číslo přípravku, jde-li o žádost o změnu, prodloužení, převod nebo zrušení registrace.

(3) V případě, že žádost podává osoba zmocněná žadatelem, doloží tuto skutečnost zmocněním s podpisem zmocnitele.

(4) K žádostem se přikládá doklad o zaplacení správního poplatku a doklad o provedení náhrady výdajů posouzení žádosti na příslušném formuláři s uvedením údajů umožňujících identifikaci platby. Žadatel o snížení nebo prominutí náhrady výdajů, popíše skutečnosti, které by takový postup odůvodnily.

(5) Vyplněný formulář žádosti v elektronické podobě se předloží ve formátu upřesněném příslušným

<sup>5)</sup> § 19 až 19b občanského zákoníku.

§ 8 až 12 obchodního zákoníku.

<sup>6)</sup> Dohoda mezi členskými státy Společenství pro výměnu informací týkajících se elektronické registrační dokumentace, verze 1.0 z února 2006.



ústavem způsobem umožňujícím dálkový přístup. Pokud jsou součástí návrhu údajů uvedených na obalu také údaje příbalové informace, nevyžaduje se předložení samostatného návrhu příbalové informace. V případě žádosti v rámci vzájemného uznávání registrací členskými státy podle § 41 zákona o léčivech se české návrhy souhrnu údajů o přípravku, údajů uvedených na obalu, příbalové informace a vzory všech vnitřních a vnějších obalů, ve kterých má být přípravek uváděn na trh, včetně barevné grafické úpravy, předloží nejpozději do 5 dnů po uzavření postupu podle § 41 odst. 4 zákona o léčivech.

(6) Za případy podle § 38 zákona o léčivech se považují

a) žádosti o registraci nebo žádosti o změnu v označení na obalu přípravku, ve kterých žadatel vyjádří zájem o uvádění údajů na obalu v jiném než českém jazyce, jde o přípravek, jehož výdej je rozhodnutím o registraci vázán na lékařský předpis, a

1. přípravek je určen k léčbě závažných onemocnění a k použití při poskytování zdravotní péče pod dohledem lékaře, včetně léčby pacienta i mimo zdravotnické zařízení, jde-li o humánní přípravek,

2. z četnosti výskytu onemocnění lze odvodit, že počet balení dodávaných do oběhu nepřesáhne 5000 kusů za rok, jde-li o humánní přípravek,

3. dostupnost přípravku v České republice je významná s ohledem na ochranu zdraví zvířat, zdraví veřejnosti, ochranu životního prostředí nebo zajištění pohody zvířat, jde-li o veterinární přípravek uváděný do oběhu v množství nepřesahujícím 1000 balení za rok,

4. návrh označení na vnějším obalu žadatel předloží v anglickém, německém nebo slovenském jazyce a

5. není registrován nebo není uváděn do oběhu ekvivalentní přípravek s obalem označeným v českém jazyce,

6. na vnějším obalu, popřípadě na vnitřním obalu, jestliže vnější obal neexistuje, je vhodným způsobem doplněno registrační číslo v České republice a v podobě čárového kódu evropský zbožíový kód EAN (dále jen „evropský kód“), jde-li o humánní přípravek; v případě veterinárních přípravků lze evropský kód na obalu uvést,

b) žádosti o umožnění uvedení jednotlivých šarží přípravku do oběhu, jsou-li údaje uvedené na obalu v jiném než českém jazyce, pokud

1. jde o přípravek, jehož výdej je rozhodnutím o registraci vázán na lékařský předpis,

2. není registrován a uváděn do oběhu ekvivalentní přípravek s obalem označeným v českém jazyce,

3. počet balení šarže přípravku odpovídá potřebě řešení okamžitého nedostatku přípravku, jehož označení na obalu je v českém jazyce,

4. nedostupnost přípravku by v případě humánního přípravku měla bezprostředně závažné důsledky pro veřejné zdraví nebo v případě veterinárního přípravku pro zdraví a pohodu zvířat, veřejné zdraví nebo pro životní prostředí,

5. šarže přípravku byla propuštěna na trh ve státě Společenství,

6. označení na obalu je provedeno latinkou a základní údaje, za které se považují název přípravku, síla, léková forma, léčivá látka, držitel rozhodnutí o registraci, způsob uchovávání a doba použitelnosti, odpovídají podmínkám registrace v České republice a lze je z textu v cizím jazyce odvodit,

7. každé balení je opatřeno schválenou příbalovou informací v českém jazyce, dodávanou spolu s každým jednotlivým balením přípravku. Pokud ve výjimečných případech tato informace nebude vložena do vnějšího obalu, musí být neoddtělitelně zevně připevněna, nebo musí být, jde-li o humánní přípravek, jinak zajištěno, že příslušnou informaci obdrží pacient,

8. na vnějším obalu, popřípadě na vnitřním obalu, jestliže vnější obal neexistuje, jsou vhodným způsobem, například prostřednictvím dotisku nebo samolepky doplněny v podobě čárového kódu evropský kód, odlišný od zbožíového kódu platného pro schválený obal přípravku a registrační číslo přípravku v České republice, jde-li o humánní přípravek; v případě veterinárních přípravků lze evropský kód na obalu uvést a

9. grafická úprava obalu je obdobou úpravy obalu uváděného na trh v České republice.

(7) Splnění podmínek podle odstavce 6 písm. a) bodů 2 a 3 dokládá žadatel o registraci nebo o změnu registrace rozvahou o předpokládané roční spotřebě, u registrovaných přípravků spotřebou za předchozí roky. V případě následné spotřeby vyšší než 5000 kusů balení za rok, jde-li o humánní přípravek, nebo 1000 kusů balení za rok, jde-li o veterinární přípravek, předloží držitel rozhodnutí o registraci žádost o změnu registrace za účelem označení na obalu v českém jazyce. Změny registrace podle odstavce 6 se považují za změny v označení na obalu přípravku nesouvisející se souhrnem údajů o přípravku podle § 35 odst. 12 zákona o léčivech. Splnění podmínek podle odstavce 6

písm. a) bodů 1, 4 a 5 a podle odstavce 6 písm. b) doloží žadatel v žádosti a jejích přílohách.

(8) Postupy pro jednotlivé typy žádostí nebo oznámení vypracované podle pokynů vydávaných orgány Společenství, včetně potřebných podkladů a formulářů, zveřejní Ústav způsobem umožňujícím dálkový přístup a popřípadě i ve Věstníku Státního ústavu pro kontrolu léčiv a jsou k dispozici v Ústavu, jde-li o žádosti a oznámení týkající se humánních přípravků. Jde-li o žádosti a oznámení týkající se veterinárních přípravků, postupuje se podle věty první obdobně a informace se zveřejňují popřípadě i ve Věstníku Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv a jsou k dispozici ve Veterinárním ústavu.

(9) Při sestavování a předkládání registrační dokumentace žadatelé o registraci zohlední pokyny, které Ústav vydává v souladu s pokyny vydávanými orgány Společenství.

#### § 4

##### Žádosti o registraci přípravku

Rozsah údajů předkládaných v žádosti o registraci přípravku a k ní přiložené dokumentace se stanoví v závislosti na konkrétní povaze žádosti; těmito žádostmi jsou:

- a) žádost, která je doložena dokumentací v celém rozsahu požadavků podle § 26 odst. 5 zákona o léčivech a příloh č. 1 až 5 této vyhlášky (dále jen „samostatná žádost“); do tohoto typu žádostí patří i žádosti o registraci další lékové formy, další síly nebo další cesty podání přípravku již registrovaného na základě samostatné žádosti, případně další žádosti o registraci, je-li žádáno o změnu podle § 8 odst. 9 významně měnící existující registraci přípravku registrovaného na základě samostatné žádosti; samostatnou žádostí je i žádost o registraci přípravku založená na dobře zavedeném léčebném použití léčivých látek v přípravku obsažených podle § 27 odst. 7 zákona o léčivech (dále jen „literární žádost“) a žádost o registraci se souhlasem držitele rozhodnutí o registraci s využitím farmaceutických, předklinických a klinických údajů již registrovaného přípravku podle § 27 odst. 9 zákona o léčivech (dále jen „žádost se souhlasem držitele“),
- b) žádost o registraci přípravku obsahujícího léčivé látky, které jsou složkami registrovaných přípravků, ale které dosud nebyly ve Společenství v kombinaci použity pro léčebné účely, v souladu s § 27 odst. 8 (dále jen „žádost o fixní kombinaci“),
- c) žádost s využitím odkazu na výsledky farmakologických a toxikologických zkoušek, výsledky klinických hodnocení a v případě veterinárního pří-

pravku dále zkoušek bezpečnosti reziduí již předložené v rámci jiného registračního řízení jiným držitelem rozhodnutí o registraci

1. v souladu s § 27 odst. 1 zákona o léčivech za předpokladu, že jde o generika podle § 25 odst. 4 písm. b) zákona o léčivech, nebo
  2. v souladu s § 27 odst. 4 zákona o léčivech, pokud přípravek neodpovídá vymezení generika podle § 25 odst. 4 písm. b) zákona o léčivech nebo pokud nelze bioekvivalenci prokázat studiemi biologické dostupnosti nebo v případě změn léčivé látky nebo léčivých látek, léčebných indikací, síly, lékové formy nebo cesty podání ve srovnání s referenčním léčivým přípravkem, nebo
  3. v souladu s § 27 odst. 5 zákona o léčivech za předpokladu, že jde o podobný biologický přípravek; v případě této žádosti musí lhůta 8 let, popřípadě 6 let podle § 27 odst. 1 zákona o léčivech a, jde-li o veterinární přípravek, dále případně 13 let stanovená v § 27 odst. 1 zákona o léčivech uplynout nejpozději ke dni podání žádosti,
- d) žádost o zjednodušený postup registrace homeopatického přípravku, v rámci kterého se nevyžaduje důkaz léčebné účinnosti (dále jen „žádost o zjednodušenou registraci homeopatického přípravku“) podle § 28 nebo 29 zákona o léčivech; tuto žádost lze podat pouze pro přípravky, u nichž dostatečný stupeň ředění zajišťuje bezpečnost přípravku; přípravek nesmí obsahovat více než 1 díl matečné tinktury v 10 000 dílech anebo, jde-li o humánní přípravek, více než jednu setinu nejnižší dávky používané v alopatii s ohledem na léčivé látky, jejichž přítomnost v alopatickém přípravku má za následek nezbytnost předložení lékařského předpisu; homeopatický přípravek může obsahovat více složek,
  - e) žádost o registraci tradičního rostlinného léčivého přípravku podle § 30 zákona o léčivech.

##### Dokumentace předkládaná s žádostí o registraci humánních přípravků

#### § 5

(1) Obsah a členění údajů a dokumentace předkládaných s žádostí o registraci humánního přípravku jsou uvedeny v přílohách č. 1, 3 až 5 této vyhlášky. Rozsah dokumentace předkládané s žádostí odpovídá poznatkům o humánním přípravku, jeho povaze, léčebnému prospěchu, který přináší, a rizikům spojeným s jeho použitím.

(2) Žádost o registraci humánního přípravku musí obsahovat veškeré informace týkající se hodnocení hu-

mánního přípravku bez ohledu na to, zda jsou pro humánní přípravek příznivé nebo nepříznivé. Především musí být uvedeny všechny významné podrobnosti o jakékoli neúplné nebo přerušené farmakologicko-toxikologické zkoušce nebo klinickém hodnocení, které se týká humánního přípravku, i o dokončeném klinickém hodnocení, které se týká léčebných indikací uvedených v žádosti. Předloží se i srovnávací studie s jinými přípravky nebo jinou léčbou a neintervenční studie, jsou-li dostupné.

(3) Jde-li o část dokumentace týkající se jakosti (chemické, farmaceutické a biologické informace), jsou použitelné všechny monografie, včetně obecných monografií a obecných statí Evropského lékopisu podle § 11 písm. c) zákona o léčivech. Za podmínek stanovených v příloze č. 1 této vyhlášky lze předložit certifikát shody s Evropským lékopisem vydaným Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv, který nahrazuje v této příloze stanovené části dokumentace.

(4) Samostatná žádost se dokládá úplnou dokumentací, kterou stanovuje příloha č. 1 této vyhlášky. V případě literární žádosti se při dokládání dobře zavedeného léčebného použití použijí pravidla stanovená v příloze č. 1 této vyhlášky, části II bodu 1. K žádosti se přiloží i příslušná odborná literatura. V případě žádosti se souhlasem držitele se tento souhlas doloží prohlášením s podpisem. Držitel musí mít stálý přístup k dokumentaci nebo ji musí vlastnit. Informovaný souhlas se vztahuje na všechny moduly, takže je možný jen pro totožný humánní přípravek.

(5) U žádostí podle § 4 písm. c) se předkládají údaje podle přílohy č. 1 této vyhlášky, a to moduly 1, 2 a 3 a příslušné části ostatních modulů, dokládající a odůvodňující nepředložení výsledků předklinických zkoušek a klinických hodnocení. Dále se předloží příslušná dokumentace k posouzení těch aspektů bezpečnosti a účinnosti humánního přípravku, které nejsou obsaženy v dokumentaci, na niž je odkazováno; podobnost humánního přípravku, o jehož registraci je žádáno, vzhledem k humánnímu přípravku, na nějž je odkazováno, je třeba doložit například průkazem bioekvivalence nebo farmakodynamické nebo terapeutické ekvivalence. V případě žádostí podle § 4 písm. c) musí navrhovaný souhrn údajů o přípravku odpovídat aktuálnímu souhrnu údajů o přípravku, na nějž je odkazováno. Předloží se jak konečná podoba návrhu souhrnu údajů o přípravku, tak text se zvýrazněnými změnami proti aktuálnímu souhrnu údajů o přípravku, na nějž je odkazováno, a to v písemné i elektronické podobě. Každá odchylka navrhovaného souhrnu údajů o přípravku od aktuálního souhrnu údajů o přípravku se zdůvodní včetně údajů týkajících se indikací nebo lékové formy, které budou v době uvedení generika na trh chráněny patentovým právem.

(6) V případě podobných biologických léčivých přípravků, které nesplňují podmínky vymezení generika podle § 25 odst. 4 písm. b) zákona o léčivech, například kvůli rozdílům v surovinách nebo rozdílům v postupech výroby takového biologického léčivého přípravku a referenčního biologického léčivého přípravku, musí být předloženy výsledky příslušných předklinických zkoušek nebo klinických hodnocení týkajících se těchto podmínek. Druh a množství doplňujících údajů, které je třeba předložit, musí být v souladu s příslušnými kritérii stanovenými jiným právním předpisem<sup>4)</sup> a souvisejícími pokyny Evropské komise (dále jen „Komise“), Evropské lékové agentury (dále jen „agentura“) a upřesňujícími pokyny Ústavu. Pokud je vhodný referenční přípravek registrován v České republice, nelze se odkazovat na přípravek registrovaný v jiném členském státě. Evropský referenční přípravek se využije pouze v případě, že vhodný referenční přípravek není nebo nebyl registrován v České republice. Uvede se informace o zemi původu evropského referenčního přípravku a o tom, ve kterých zúčastněných státech je aplikován.

(7) S žádostí o zjednodušenou registraci humánního homeopatického přípravku se nepředkládají souhrn údajů o přípravku, klinický souhrn a klinický přehled z modulu 2 a modul 5 podle části I přílohy č. 1 této vyhlášky. Modul 5 je nahrazen dokumentací odůvodňující homeopatické použití základní látky nebo základních látek na základě příslušných bibliografických podkladů. Pokud jde o moduly 3 a 4, předkládají se údaje podle části III bodu 3 přílohy č. 1 této vyhlášky.

(8) S žádostí o registraci tradičního rostlinného léčivého přípravku se předkládá dokumentace podle přílohy č. 1 této vyhlášky. Návrh souhrnu údajů o přípravku podle přílohy č. 3 této vyhlášky v případě tradičního rostlinného léčivého přípravku neobsahuje bod 5 – Farmakologické vlastnosti.

## § 6

- (1) Zařadit mezi vyhrazené humánní přípravky lze
- a) léčivé čaje a léčivé čajové směsi s výjimkou léčivých čajů a léčivých čajových směsí obsahujících silně nebo velmi silně účinnou látku,
  - b) multivitaminové humánní přípravky, pokud jejich doporučená denní dávka neobsahuje více než 3333 jednotek vitamínu A nebo více než 400 jednotek vitamínu D; součástí takových humánních přípravků mohou být i minerální látky,
  - c) adsorpční antidiarrhoika obsahující aktivní uhlí, pokud jedno balení humánního přípravku obsahuje nejvíce 20 jednotek lékové formy,
  - d) antiemetika obsahující teoklan moxastinia v nejvyšším množství 25 miligramů v jednotce lékové

formy, a pokud jedno balení humánního přípravku obsahuje nejvíce 20 jednotek lékové formy,

- e) humánní přípravky obsahující paracetamol v nejvyšším množství 500 miligramů v jednotce lékové formy, a pokud jedno balení humánního přípravku obsahuje nejvíce 12 jednotek lékové formy,
- f) humánní přípravky obsahující ibuprofen v nejvyšším množství 200 miligramů v jednotce lékové formy, a pokud jedno balení humánního přípravku obsahuje nejvíce 20 jednotek lékové formy,
- g) humánní přípravky určené pro povrchovou dezinfekci drobných poranění kůže a dezinfekční humánní přípravky určené pro zevní použití,
- h) humánní přípravky v lékové formě náplastí obsahujících derivační léčivé látky s místním působením,
- i) humánní přípravky k odvykání kouření obsahující nikotin.

(2) Při posuzování zaměnitelnosti názvů podle § 31 odst. 5 písm. a) bodu 4 zákona o léčivech se zohlední především, zda název v tištěné, rukopisné nebo vyslovené podobě není zaměnitelný s názvem jiného humánního přípravku. Při posuzování se přihlédne k pravděpodobnosti záměny při běžném zacházení s humánním přípravkem a důsledkům možné záměny na zdraví pacientů.

(3) Je-li v rámci žádosti navrhován výdej humánního přípravku bez lékařského předpisu s omezením nebo bez omezení, případně zařazení mezi vyhrazené humánní přípravky, předkládá se kromě dokumentace uvedené v odstavci 4 nebo 5 též dokumentace uvedená v příloze č. 6 této vyhlášky.

(4) Závěry posouzení čitelnosti a srozumitelnosti příbalové informace podle § 26 odst. 5 písm. l) zákona o léčivech se předkládají v případě humánního přípravku se žádostí o registraci a se žádostí o změnu registrace, která má za následek významnou změnu příbalové informace. Příbalová informace je srozumitelná, pokud pacienti jsou schopni v příbalové informaci nalézt informace nezbytné pro správné a bezpečné používání humánního přípravku, porozumět jim a postupovat podle nich. Žadatel může využít dříve předložené posouzení čitelnosti a srozumitelnosti příbalové informace v rámci posuzování jiných humánních přípravků, ohledně kterých byl žadatelem, a to buď podobných danému přípravku, nebo vztahujících se ke stejné bezpečnostní otázce. V takovém případě musí být se žádostí předloženo odůvodnění. Odkazu nelze využít a posouzení čitelnosti a srozumitelnosti příbalové informace je třeba provést například u humánních přípravků obsahujících novou léčivou látku, při změně způsobu výdeje, v případě významně odlišné nové va-

rianty humánního přípravku, v případě nové cílové skupiny pacientů, v případě, kdy je potřebné zdůraznit některé pokyny pro použití humánního přípravku. V případech, kdy je žádost předkládána ve více členských státech, postačuje provést posouzení čitelnosti a srozumitelnosti příbalové informace v jednom z úředních jazyků členských států.

(5) S žádostí o registraci, popřípadě před vydáním rozhodnutí o registraci se předkládají vzory všech vnitřních a vnějších obalů, ve kterých má být humánní přípravek uváděn na trh, včetně barevné grafické úpravy a jeden vzorek humánního přípravku od každého druhu vnitřního obalu. Ústav může od požadavku na předložení vzorku upustit u léčivých přípravků podléhajících regulaci zákonem č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů.

## § 7

### Dokumentace předkládaná s žádostí o registraci veterinárních přípravků a kritéria pro zařazení mezi vyhrazené veterinární přípravky

(1) S žádostí o registraci veterinárního přípravku se předkládají údaje a dokumentace, jejíž obsah a členění jsou uvedeny v přílohách č. 2 až 5 této vyhlášky. Tyto přílohy se použijí i při předkládání údajů a dokumentace pro účely vzájemného uznávání registrací podle § 41 odst. 1 zákona o léčivech. Rozsah dokumentace předkládané s žádostí odpovídá poznatkům o veterinárním přípravku, jeho povaze, léčebnému prospěchu, který přináší, a rizikům spojeným s jeho použitím.

(2) Žádost musí obsahovat veškeré informace týkající se hodnocení daného veterinárního přípravku, at jsou pro veterinární přípravek příznivé nebo nepříznivé. Zejména musí být uvedeny všechny důležité podrobnosti o jakémkoliv neúplné nebo přerušené zkoušce nebo hodnocení, které se týkají veterinárního přípravku.

(3) Samostatná žádost se dokládá úplnou dokumentací podle přílohy č. 2 této vyhlášky, oddílu I. V případě literární žádosti se uplatní požadavky stanovené v příloze č. 2 této vyhlášky obdobně jako v případě žádostí doložených experimentálními údaji; při dokládání dobře zavedeného léčebného použití se použijí pravidla stanovená v příloze č. 2 této vyhlášky, oddílu III.

(4) U žádostí s využitím odkazu se nepředkládají zprávy sestavené odborníky podle přílohy č. 2 této vyhlášky, oddílu IV pro ty části dokumentace, pro které je využito odkazu na výsledky farmakologických a toxikologických zkoušek, zkoušek bezpečnosti reziduí a výsledky klinických hodnocení již předložené v rámci jiného registračního řízení jiným držitelem rozhodnutí

o registraci. V případě potřeby se u žádostí podle § 4 písm. c) dále předloží dokumentace nezbytná pro posouzení těch otázek bezpečnosti a účinnosti veterinárního přípravku, které nejsou obsaženy v dokumentaci, na niž je odkazováno; zásadní podobnost veterinárního přípravku, o jehož registraci je žádáno, vzhledem k veterinárnímu přípravku, na nějž je odkazováno, je třeba doložit například průkazem bioekvivalence nebo farmaceutické, farmakodynamické nebo terapeutické ekvivalence. V případě podobných biologických léčivých přípravků, které nesplňují podmínky vymezení generika podle § 25 odst. 4 písm. b) zákona o léčivech, zejména kvůli rozdílům v surovinách nebo rozdílům v postupech výroby takového biologického léčivého přípravku a referenčního biologického léčivého přípravku, se předkládají doplňující údaje v souladu s požadavky stanovenými v pokynech Komise a agentury. U žádosti s využitím odkazu navrhovaný souhrn údajů o přípravku odpovídá obvykle aktuálnímu souhrnu údajů o přípravku, na nějž je odkazováno; existují-li však v navrhovaném textu odchylky, vyznačí se v návrhu a zdůvodní. Pokud je vhodný referenční přípravek registrován, nelze se odkazovat na přípravek registrovaný v jiném členském státě. Evropský referenční přípravek se využije pouze v případě, že vhodný referenční přípravek není nebo nebyl registrován. Požaduje se informace o zemi původu evropského referenčního přípravku a o tom, ve kterých zúčastněných státech je aplikován. U žádosti předkládané se souhlasem původního držitele se tento souhlas doloží.

(5) S žádostí o zjednodušenou registraci veterinárního homeopatického přípravku se předkládá dokumentace podle přílohy č. 2 této vyhlášky, oddílu II; k žádosti o zjednodušenou registraci veterinárních homeopatických přípravků se nepředkládají zprávy sestavené odborníky a návrh souhrnu údajů o přípravku.

(6) Při posuzování zaměnitelnosti názvů podle § 31 odst. 5 písm. a) bodu 4 zákona o léčivech se zohlední zejména, zda název v tištěné, rukopisné nebo vyslovené podobě není zaměnitelný s názvem jiného veterinárního přípravku. Při posuzování se přihlédne k pravděpodobnosti vzniku rizika pro veřejné zdraví, zdraví zvířat nebo pro životní prostředí.

(7) S žádostí o registraci, popřípadě před vydáním rozhodnutí o registraci se předkládá jeden vzorek přípravku od každého druhu vnitřního obalu nebo po dohodě s Veterinárním ústavem vzory všech vnitřních a vnějších obalů, ve kterých má být veterinární přípravek uváděn na trh; předložen může být i vzorek veterinárního přípravku z vývojových šarží, jehož vlastnosti odpovídají vlastnostem veterinárního přípravku, který je předmětem žádosti.

(8) Zařadit mezi vyhrazené veterinární přípravky lze

- a) absorpční antidiarrhoika,
- b) antiseptické přípravky určené k ošetření povrchu kůže zvířete nebo zvenku dostupných sliznic, včetně případů, kdy kůže nebo sliznice vykazují počínající příznaky zánětu nebo jsou na nich přítomna drobná poranění; jde rovněž o veterinární přípravky určené pro ošetření pupečních pahýlů novorozenců mláďat a kožních derivátů zvířat, veterinární přípravky určené k přípravě operačního pole a určené k aplikaci na mléčnou žlázu skotu za účelem prevence vzniku mastitid nebo k jejich léčbě,
- c) dermatologika,
- d) derivancia,
- e) insekticidní nebo akaricidní přípravky určené k zevnímu podání, včetně veterinárních přípravků působících na vývojová stadia zevních parazitů,
- f) rehydratační roztoky určené k perorálnímu podání,
- g) vitamínové a minerální přípravky,
- h) dietetické přípravky,
- i) antitympanika určená k perorálnímu podání, která dosahují účinku svým fyzikálně-chemickým působením.

(9) Podmínky, kdy lze v rozhodnutí o registraci stanovit, že veterinární přípravek určený pro zvířata, od kterých jsou získávány živočišné produkty pro výživu člověka, lze vydávat bez lékařského předpisu, jsou stanoveny v příloze č. 2 této vyhlášky, oddílu V.

## § 8

### Změny registrace

(1) Změna registrace se provede v případě

- a) změn administrativní povahy typu IA, které se Ústavu nebo Veterinárnímu ústavu pouze oznamují a které jsou vymezeny v příloze č. 7 této vyhlášky,
- b) změn administrativní povahy typu IB, které lze považovat za schválené podle podmínek stanovených v § 35 odst. 3 zákona o léčivech a které jsou vymezeny v příloze č. 7 této vyhlášky, nebo
- c) změn, které nejsou změnami podle písmen a) nebo b) a nejde přitom o případy uvedené v odstavci 9 (dále jen „změny typu II“).

(2) S každou žádostí o schválení změny registrace se předkládá návrh upravených příslušných částí registrační dokumentace dotčených navrhovanou změnou, včetně návrhů údajů na obalech, příbalové informace

a souhrnu údajů o přípravku, pokud se v nich navrhaná změna projeví. Všechny navrhované změny se v těchto návrzích vyznačí ve vztahu k původnímu znění. Žádost o změnu typu IA nebo IB musí kromě údajů stanovených zákonem o léčivech obsahovat charakteristiku a odůvodnění dané změny, dále uvedení změn, které jsou předkládanou změnou vyvolány, a přehled splněných podmínek a předložené dokumentace v souladu s přílohou č. 7 této vyhlášky.

(3) V případě změny výrobního místa léčivé látky nebo výrobního místa přípravku se v žádosti uvede celý dosud schválený a celý nově navrhovaný výrobní řetězec s uvedením činností prováděných v jednotlivých místech.

(4) V případě, že se změna týká části dokumentace, k níž byl původně předložen certifikát shody s Evropským lékopisem, předloží se dokumentace požadovaná pro danou změnu Evropskému ředitelství pro jakost léčiv a Ústavu nebo Veterinárnímu ústavu se v případě revize certifikátu předloží žádost o změnu registrace typu I č. 15, popřípadě č. 21 podle přílohy č. 7 této vyhlášky. Byl-li revidován certifikát původně předložený pro více registrací různých přípravků, předloží se žádost o změnu registrace pro všechny dotčené přípravky.

(5) V případě změn prováděných pouze za účelem dosažení souladu s aktualizovanou monografií Evropského lékopisu nebo národního lékopisu členského státu Společenství a shoda s aktualizovanou monografií je uskutečněna do 6 měsíců od zveřejnění příslušné aktualizace není nutné žádat o změnu registrace za předpokladu, že je v dokumentaci uveden obecný odkaz na platný lékopis, aniž je specifikována jeho konkrétní verze.

(6) V případě změny výrobního procesu nebílkovinné složky související s následným začleněním biotechnologického kroku se použije změna typu I č. 15, popřípadě č. 21 podle přílohy č. 7 této vyhlášky. Touto specifickou změnou nejsou dotčeny ostatní změny vyjmenované v příloze č. 7 této vyhlášky, které mohou být použity v této zvláštní souvislosti. Při začlenění bílkovinné složky získané biotechnologickým procesem podle přímo použitelného předpisu Společenství<sup>7)</sup> do přípravku se postupuje podle tohoto předpisu. U specifických skupin produktů, kterými jsou

- b) barviva pro použití v potravinách,
- c) potravinářské přídatné látky,
- d) extrakční rozpouštědla,
- e) potraviny nebo potravinové složky, které byly získány výrobním procesem se zavedením biotechnologického kroku,

není třeba oznámit změnu výrobního procesu jako změnu registrace za předpokladu, že jsou dodrženy právní předpisy Společenství použitelné pro tyto skupiny<sup>8)</sup>.

(7) V případě žádosti o změnu způsobu výdeje humánního přípravku z výdeje vázaného na lékařský předpis na výdej bez lékařského předpisu s omezením nebo bez omezení nebo zařazení mezi vyhrazené přípravky musí předložená dokumentace splňovat požadavky uvedené v příloze č. 6 této vyhlášky.

(8) V žádosti o schválení změny registrace přípravku držitel rozhodnutí o registraci uvede den, od kterého bude do oběhu uváděn pouze přípravek s uskutečněnou změnou.

(9) Změnu registrace nelze provést, mění-li se významně povaha, vlastnosti nebo způsob použití přípravku; v takovém případě podává žadatel novou žádost o registraci. Jde o tyto případy:

- a) přidání nebo vypuštění jedné nebo více léčivých látek, včetně antigenních složek vakcín,
- b) nahrazení léčivé látky její odlišnou solí, komplexem nebo derivátem se stejnou léčivou složkou, odlišným isomerem, odlišnou směsí isomerů nebo nahrazení směsi izolovaným isomerem (např. racemát jedním enantiomerem),
- c) nahrazení biologické látky nebo biotechnologického produktu jinou mírně odlišnou molekulovou strukturou; modifikace vektoru použitého při výrobě antigenu nebo zdroje surovin, včetně nové buněčné banky základních buněk z jiného zdroje,
- d) radionuklid včleněný novým způsobem do molekuly nebo nový nosič,
- e) změna extrakčního rozpouštědla nebo poměru rostlinné látky a rostlinného přípravku,
- f) změna farmakokinetických vlastností včetně změny biologické dostupnosti, která má za následek ztrátu terapeutické ekvivalence s původním přípravkem, například změna rychlosti uvolňování léčivé látky,
- g) změna nebo přidání nové síly popřípadě aktivity,

<sup>7)</sup> Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 258/97, které se týká nových potravin a nových složek potravin.

<sup>8)</sup> Například nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 258/97.

- h) změna nebo přidání nové cesty podání; při parenterálním podání je nutné rozlišovat mezi intraarteriální, intravenózní, intramuskulární, subkutánní a dalšími cestami; při podání drůbeží se cesty respirační, perorální a okulární (formou aerosolu) používané pro vakcinaci považují za ekvivalentní,
- i) změna lékové formy nebo nová léková forma přípravku,
- j) přidání nebo změna cílového druhu zvířat, jde-li o veterinární přípravek určený k podávání zvířatům, od kterých jsou získávány produkty určené k výživě člověka,
- k) zkrácení ochranné lhůty, jde-li o veterinární přípravek určený k podávání zvířatům, od kterých jsou získávány potraviny určené k výživě člověka.
- (10) Jde-li o změnu typu IB uvedenou v § 10 odst. 1 věte druhé, vydá Ústav nebo Veterinární ústav sdělení o schválení změny vždy, a to nejpozději do 15 dnů ode dne, kdy změnu lze považovat za schválenou.
- (11) V případě změny v označení na obalu přípravku nebo změny v příbalové informaci, které nesouvisí se souhrnem údajů o přípravku, podle § 35 odst. 12 zákona o léčivech se společně s ohlášením takové změny předloží odůvodnění změny a návrhy označení na obalu přípravku nebo příbalové informace.

## § 9

### Převod registrace

Žádost o převod registrace obsahuje kromě náležitostí vyžadovaných zákonem o léčivech následující údaje a dokumentaci:

- a) název přípravku, kterého se převod registrace týká, jeho lékovou formu, sílu a registrační číslo,
- b) jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání dosavadního držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firmu a sídlo, jde-li o právnickou osobu, a jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání osoby, na kterou má být rozhodnutí převedeno, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firmu a sídlo, jde-li o právnickou osobu, a návrh data, ke kterému se má převod registrace uskutečnit,
- c) prohlášení držitele rozhodnutí o registraci a osoby, na kterou má být rozhodnutí převedeno, a to s jejich podpisy, že úplná a aktualizovaná dokumentace týkající se přípravku nebo kopie této dokumentace byla zpřístupněna nebo předána osobě, na kterou má být rozhodnutí převedeno, přičemž tato dokumentace odpovídá dokumentaci předložené Ústavu nebo Veterinárnímu ústavu v rámci registračního řízení, popřípadě řízení o změnách registrace,

- d) dokumenty předložené podle § 36 odst. 1 zákona osobou, na kterou má být rozhodnutí převedeno, obsahují

1. jméno, popřípadě jména, příjmení, kontaktní adresu, telefonické a elektronické spojení kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci podle § 91 odst. 1 nebo § 95 odst. 1 zákona o léčivech,
2. pokud jde o humánní přípravky, adresu veřejně přístupné odborné informační služby o přípravcích podle § 33 odst. 3 písm. g) bodu 1 zákona o léčivech, včetně kontaktních údajů,

- e) návrhy souhrnu údajů o přípravku, označení na obalech a příbalové informace, ve kterých je uvedeno jméno nebo název osoby, na kterou má být rozhodnutí převedeno, přičemž tyto návrhy musí být kromě administrativních údajů obsahově totožné se schváleným souhrnem údajů o přípravku, označením na obalu a příbalovou informací daného přípravku,

- f) plán převodu povinností v oblasti farmakovigilance podle hlavy V zákona o léčivech z dosavadního držitele rozhodnutí o registraci na osobu, na kterou má být rozhodnutí převedeno, především formalizovaný způsob předávání hlášení o nežádoucích účincích v období, kdy jsou na trhu přípravky se starými kontaktními údaji, plán zajištění kontinuity přehodnocování poměru prospěchu a rizik, a způsob převodu údajů o farmakovigilanci a dalších relevantních informací.

## § 10

(1) Pro každou velikost balení nebo druh obalu se přidělí držiteli rozhodnutí o registraci na základě rozhodnutí o registraci kód (§ 32 odst. 5 zákona). Nový kód se přidělí v případě změn typu I uvedených v příloze č. 7, a to pod body 2, 41 a případně 29, a dále v případě převodu registrace, převzetí registrace a při souběžném dovozu.

(2) Ústav nebo Veterinární ústav posuzuje údaje předložené v rámci plnění podmínek podle § 32 odst. 3 a 4 zákona o léčivech a na základě tohoto posouzení přehodnocuje, zda prospěch z použití přípravku za podmínek vymezených souhrnem údajů o přípravku nadále převyšuje rizika spojená s jeho použitím.

(3) Pokud žadatel o registraci veterinárního přípravku prokáže, že s ohledem na potřebu dostupnosti veterinárního přípravku pro účely veterinární péče a s ohledem na

- a) zabránění utrpení zvířat,
- b) vzácný výskyt indikací, pro které je veterinární přípravek určen,

- c) nutnost přijetí efektivních veterinárních opatření k ochraně před nákazami, nebo
- d) aktuální stav vědeckého poznání,

není schopen před ukončením registračního řízení veterinárního přípravku předložit úplné údaje týkající se jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti veterinárního přípravku, může být registrace udělena podle § 32 odst. 3 a 4 zákona o léčivech.

## § 11

### Prodlení registrace

K žádosti o prodlení registrace přípravku předkládá držitel rozhodnutí o registraci

- a) kontaktní údaje pro osobu odpovědnou za farmakovigilanci, kontaktní osobu pro komunikaci o závadách a stahování přípravku a kontaktní osobu pro veřejně přístupnou odbornou informační službu o přípravku,
- b) doklady o dodržování podmínek správné výrobní praxe při výrobě přípravku, přičemž tyto doklady nesmí být starší 3 let, společně s prohlášením kvalifikované osoby výrobce odpovědného za propouštění daného přípravku, že při výrobě jsou jako výchozí suroviny používány jen léčivé látky vyrobené v souladu se zásadami správné výrobní praxe při výrobě surovin; pro výrobní místa mimo území Evropského hospodářského prostoru a mimo státy, které mají se Společenstvím uzavřenu dohodu o vzájemném uznávání inspekci správné výrobní praxe<sup>3)</sup>, se předloží seznam inspekci správné výrobní praxe provedených v posledních 5 letech s uvedením data, inspekčního týmu a výsledku inspekce,
- c) návrh textu souhrnu údajů o přípravku jak v konečné podobě, tak text se zvýrazněnými případnými změnami proti schválené verzi, a souhrny údajů o přípravku schválené zahraničními kontrolními úřady; v rámci prodlení registrace jsou kromě změn souhrnu údajů o přípravku podle písmene f) přípustné pouze textové úpravy souhrnu údajů o přípravku bez obsahových změn,
- d) návrh textu příbalové informace jak v konečné podobě, tak text se zvýrazněnými případnými změnami proti schválené verzi, případně návrh údajů uváděných na obalech,
- e) prohlášení experta o jakosti přípravku, které dokládá, že držitel rozhodnutí o registraci přípravku zavádí potřebné změny, které umožňují výrobu, kontrolu jakosti a používání přípravku ve shodě s technickým a vědeckým pokrokem a s dostupnými vědeckými poznatky a dále, že všechny změny v jakosti přípravku jsou prováděny po schválení žádosti o změnu registrace a že přípravek

odpovídá příslušným pokynům Komise a agentury; prohlášení musí být expertem podepsáno a přiložit se stručná informace o vzdělání, výcviku a profesní zkušenosti experta,

- f) prohlášení klinického experta, které zhodnotí současný poměr rizika a prospěšnosti přípravku, včetně zhodnocení důsledků způsobu výdeje; toto prohlášení expert učiní na základě ucelených údajů a dokumentace k danému léčivému přípravku, informací obsažených v periodicky aktualizovaných zprávách o bezpečnosti přípravku a všech veřejně dostupných údajů; v prohlášení expert potvrdí, že nejsou dostupné žádné nové preklinické nebo klinické údaje, které by ovlivňovaly hodnocení současného poměru rizika a prospěšnosti přípravku; v případě veterinárních přípravků se dále předkládá prohlášení experta pro bezpečnost, ve kterém se zhodnotí bezpečnost pro uživatele, a je-li veterinární přípravek registrován pro zvířata, od kterých jsou získávány produkty určené k výživě člověka, dále bezpečnost pro spotřebitele potravin získávaných od ošetřených zvířat; prohlášení experta shrnuje všechny nové významné informace za období, které je předmětem hodnocení; v rámci posouzení poměru rizika a prospěchu použití veterinárního přípravku expert rovněž zohlední riziko pro životní prostředí; prohlášení expertů obsahuje jednoznačné vyjádření k tomu, zda může být registrace přípravku prodlena na neomezenou dobu nebo pouze na dalších 5 let, popřípadě za jakých podmínek, včetně zdůvodnění; jestliže tato podmínka spočívá v provedení změny v souhrnu údajů o přípravku směřující k zajištění příznivého poměru prospěchu přípravku a rizika z jeho používání, lze takovou změnu uskutečnit v rámci prodlení registrace, aniž by byla předkládána samostatná žádost o změnu registrace; prohlášení musí být příslušným expertem podepsáno a přiložit se stručná informace o vzdělání, výcviku a profesní zkušenosti experta,
- g) periodicky aktualizovanou zprávu o bezpečnosti přípravku, případně doplňující zprávu podle § 14 tak, aby v návaznosti na již předložené periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti humánního přípravku bylo pokryto celé období od vydání rozhodnutí o registraci nebo posledního prodlení registrace, jde-li o humánní přípravek, nebo předkládá dokumenty v souladu s pokynem Veterinárního ústavu, jde-li o veterinární přípravek. Pokud toto období je pokryto více periodicky aktualizovanými zprávami o bezpečnosti přípravku, Ústavu nebo Veterinárnímu ústavu se podle jejich působnosti předkládá doplňující zpráva nebo souhrnná překlenující zpráva v souladu s pokyny Komise a agentury,



- h) kopie schválených specifikací léčivé látky či léčivých látek a konečného přípravku,
- i) jeden vzorek přípravku v každém schváleném druhu vnitřního obalu; od tohoto požadavku může Ústav, jde-li o humánní přípravek, upustit, například u léčivých přípravků podléhajících regulaci zákonem č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů. Jde-li o veterinární přípravek, Veterinární ústav postupuje v této věci obdobně. Předkládá se vzorek přípravku, který je uváděn do oběhu v České republice. Není-li přípravek v České republice do oběhu uváděn, předloží se údaje uváděné na obalu podle přílohy č. 5.

## § 12

### Převzetí registrace

Žádost o převzetí registrace humánního přípravku z jiného členského státu obsahuje následující údaje a dokumentaci:

- a) název přípravku, kterého se převzetí registrace týká, jeho lékovou formu, sílu, členský stát, ze kterého se registrace má převzít, registrační číslo přípravku v tomto státě a datum vydání rozhodnutí o jeho registraci,
- b) jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání žadatele, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firmu a sídlo, jde-li o právnickou osobu,
- c) jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci v členském státě, ze kterého se registrace má převzít, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firmu a sídlo, jde-li o právnickou osobu,
- d) čestné prohlášení žadatele, že není držitelem rozhodnutí o registraci daného přípravku v členském státě ani osobou s ním propojenou,
- e) odůvodnění žádosti s doložením skutečností doložajících zákonné podmínky převzetí registrace,
- f) doklad o registraci přípravku v členském státě,
- g) seznam výrobců podílejících se na přebalování, přeznačování a jakýchkoli dalších úpravách přípravku a doloží se příslušná povolení k výrobě nebo doklady o splnění správné výrobní praxe,
- h) číslo jednací a datum vydání povolení k distribuci, jehož je žadatel nebo osoba zajišťující distribuci přípravku z příslušného členského státu držitelem, v případě, že povolení k distribuci bylo vydáno příslušným orgánem jiného členského státu Společenství, předloží se kopie tohoto povolení,
- i) způsob, jakým budou sledovány změny v registraci přípravku v příslušném členském státě, popřípadě zastavení jeho výdeje nebo uvádění na trh,

- j) způsob, jakým bude zajištěna farmakovigilance,
- k) vzorek přípravku v podobě, jaká je zamýšlena k uvedení na trh v České republice, návrhy souhrnu údajů o přípravku, označení na obalech a příbalové informace. Tyto návrhy budou předloženy v českém jazyce, pokud nebylo podle § 38 zákona o léčivech stanoveno jinak.

## § 13

### Souběžný dovoz

(1) V žádosti o povolení souběžného dovozu se kromě údajů stanovených zákonem o léčivech uvede:

- a) obchodní firma a sídlo žadatele, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání, jde-li o fyzickou osobu,
- b) číslo jednací a datum vydání povolení k distribuci, jehož je žadatel držitelem, v případě, že povolení k distribuci bylo vydáno příslušným orgánem jiného členského státu Společenství, předloží se kopie tohoto povolení,
- c) způsob, jakým bude sledováno případné zastavení výdeje nebo uvádění na trh, změny v registraci, pozastavení nebo zrušení registrace referenčního přípravku v České republice a dováženého přípravku v příslušném členském státě Společenství,
- d) způsob, jakým bude zajištěna farmakovigilance,
- e) v případě, že souběžně dovážený přípravek není svým složením nebo z jiných příčin totožný s referenčním přípravkem pro souběžný dovoz, žadatelem dostupné údaje o tom, že rozdíly nemají za následek odlišnost léčebných účinků souběžně dováženého přípravku od referenčního přípravku pro souběžný dovoz a nepředstavují riziko pro veřejné zdraví; v případě rozdílu ve složení pomocných látek nebo jiných významných rozdílu se tyto rozdíly uvedou v příbalové informaci a na obalu souběžně dováženého přípravku.

(2) V případě souběžného dovozu přípravku z Estonska, Litvy, Lotyšska, Maďarska, Polska, Slovenska nebo Slovinska, jestliže jde o přípravek, ve vztahu k němuž byla poskytnuta v České republice ochrana z patentu nebo dodatkového ochranného osvědčení v době, kdy ve státě, ze kterého je přípravek dovážen, taková ochrana být poskytnuta nemohla, se v souladu se smlouvou o přistoupení České republiky k Evropské unii v žádosti vyznačí, zda o záměru dovážet přípravek do České republiky žadatel informoval nejméně jeden měsíc před předložením žádosti majitele patentové nebo dodatkové ochrany nebo osobu oprávněnou z takové ochrany vztahující se k dováženému přípravku.

(3) Na vnějším obalu přípravku, který je předmětem souběžného dovozu, popřípadě na jeho vnitřním

obalu, se vhodným způsobem, například prostřednictvím dotisku nebo samolepky, uvedou základní údaje odpovídající podmínkám registrace přípravku v České republice, které nelze z textu v cizím jazyce snadno odvodit, a všechny údaje, které nejsou uvedeny latinou. Za základní údaje se považují především název přípravku, síla, léková forma, léčivá látka, držitel rozhodnutí o registraci, způsob uchovávání a doba použitelnosti. Název humánního přípravku na vnějším obalu Braillovým písmem se uvede tak, aby nedocházelo k nejasnostem, pokud je název v zemi vývozu odlišný. Doplní se v podobě čárového kódu evropský kód odlišný od kódu referenčního přípravku, jde-li o humánní přípravky, registrační číslo referenčního přípravku v České republice doplněné jednoznačnou identifikací uvedenou v povolení souběžného dovozu a držitel povolení souběžného dovozu. Na vnějším obalu veterinárních přípravků lze doplnit evropský kód.

(4) Dochází-li u dováženého přípravku k přebalení do nového vnějšího obalu, uvedou se údaje podle přílohy č. 5 této vyhlášky tak, jak odpovídá podmínkám registrace referenčního přípravku v České republice, a doplní se v podobě čárového kódu evropský kód odlišný od kódu referenčního přípravku, jde-li o humánní přípravky, a držitel povolení souběžného dovozu. Registrační číslo referenčního přípravku v České republice se doplní jednoznačnou identifikací uvedenou v povolení souběžného dovozu. Na vnějším obalu veterinárních přípravků lze doplnit evropský kód.

#### § 14

##### **Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti humánního přípravku**

(1) Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti humánního přípravku podle § 92 odst. 7 zákona o léčivech se předkládají Ústavu elektronicky a mají obsah a členění uvedené v příloze č. 8 této vyhlášky.

(2) Překlenující souhrnná zpráva pokrývá období, které je popsáno ve více zprávách podle odstavce 1. Tato zpráva má obsah a členění jako zprávy podle odstavce 1.

(3) Doplnující zpráva se předkládá, jestliže mezi požadovaným datem předložení periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti a datem uzavření sběru údajů pro tuto zprávu uplynulo období

- a) delší než 3 měsíce v případě periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti, která pokrývá období 12 měsíců a kratší, nebo
- b) delší než 6 měsíců v případě periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti, která pokrývá období delší než 12 měsíců.

Doplnující zpráva se předkládá rovněž tehdy, pokud

byla provedena harmonizace předkládání periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti podle mezinárodně sjednoceného data, která způsobila, že data zpracování zpráv neodpovídají požadavkům na předkládání periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti v České republice. Doplnující zpráva aktualizuje údaje poslední periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti humánního přípravku za období od uzavření sběru údajů. Její členění je obdobné jako členění periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti humánního přípravku a blíže je upřesňuje pokyn Ústavu.

#### § 15

##### **Oznamování nežádoucích účinků humánního přípravku**

(1) Oznámení podezření nebo výskytu nežádoucího účinku humánního přípravku obsahuje

- a) údaje o léčené osobě, a to iniciály, datum narození, věk a pohlaví s tím, že postačí sdělení alespoň jednoho z těchto údajů,
- b) identifikační údaje<sup>5)</sup> oznamovatele,
- c) popis nežádoucího účinku,
- d) název humánního přípravku nebo léčivé látky podané léčené osobě, popřípadě další údaje umožňující jejich identifikaci, podanou dávku a způsob podání.

(2) K oznamování se používá formulář, který Ústav zveřejní ve Věstníku Státního ústavu pro kontrolu léčiv a způsobem umožňujícím dálkový přístup; oznámení však lze podat i jiným prokazatelným způsobem za předpokladu, že obsahuje údaje podle odstavce 1.

(3) Oznámení o nežádoucích účincích humánních přípravků, včetně doplňujících informací poskytnutých k řádnému vyhodnocení jednotlivých případů, se poskytují v anonymní podobě vzhledem k léčené osobě. O léčené osobě se sdělují údaje uvedené v odstavci 1 písm. a), na jejichž základě léčenou osobu dokáže identifikovat pouze osoba oznamující například rok narození a iniciály. Obdržené informace umožňující přímo identifikovat léčenou osobu se nezpracovávají a na nosičích dat se neuchovávají.

(4) Pokud oznámení o podezření na závažný nežádoucí účinek spočívá v poskytnutí informace čerpané z odborné literatury nebo elektronických zdrojů informací, ustanovení odstavce 1 se nepoužije a postačuje pouze uvedení zdroje informace.

(5) Oznámená podezření na závažné nežádoucí účinky předává Ústav držiteli rozhodnutí o registraci bez identifikace osoby, která oznámení učinila.

(6) Doplnování informací k oznámení nežádou-

cích účinků zajišťuje Ústav nebo držitel rozhodnutí o registraci podle toho, který z nich oznámení obdržel první. V případě časové shody obdržení hlášení tak učiní po vzájemné dohodě.

## § 16

### **Blíží podmínky archivace údajů vztahujících se k farmakovigilanci humánních přípravků**

Archivují se tyto doklady vztahující se k farmakovigilanci:

- a) všechny originální dokumenty, vztahující se k jednotlivým případům hlášení nežádoucích účinků, a to buď v písemné podobě, nebo v podobě elektronicky sejmутého obrazu (scan) na archivačních nosičích dat,
- b) záznamy ve farmakovigilančních databázích, a to v elektronické podobě,
- c) zálohy farmakovigilančních databází, a to na vhodném archivačním nosiči dat,
- d) dokumentace vztahující se k provedeným nebo probíhajícím poregistračním studiím bezpečnosti,
- e) shromážděné údaje o objemu výdeje, prodeje a předepisování,
- f) korespondence vztahující se k farmakovigilančním aktivitám v písemné nebo elektronické podobě; originální korespondence v písemné podobě může být archivována v podobě elektronicky sejmутého obrazu,
- g) periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti, a to v písemné nebo elektronické podobě,
- h) plány pro řízení rizik a dokumenty obdobné povahy, které se vztahují k provádění farmakovigilančních aktivit, a to v listinné nebo elektronické podobě,
- i) pověření osoby nebo osob odpovědných za farmakovigilanci, a to v listinné podobě.

## § 17

### **Informování o zahájení či ukončení neintervenci poregistrační studie humánních přípravků**

(1) Držitel rozhodnutí o registraci informuje elektronickou formou Ústav o záměru provést neintervenci poregistrační studii s tím, že poskytne následující údaje:

- a) jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firmu a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu,
- b) identifikaci přípravku, který má být předmětem studie, kódem, který je přidělený přípravku Ústavem (§ 32 odst. 5 zákona),

- c) název studie,
- d) identifikační číslo studie, pod kterým jsou vedeny dokumenty držitele rozhodnutí o registraci vztahující se ke studii,
- e) účel, uspořádání, zaslepení, rozsah a cílové parametry studie,
- f) datum zahájení studie, předpokládané datum ukončení sběru dat, dokončení analýz a předání závěrečné zprávy.

(2) Držitel rozhodnutí o registraci informuje elektronickou formou Ústav o ukončení neintervenci poregistrační studie s tím, že poskytne následující údaje:

- a) identifikační číslo studie, které se oznámení týká,
- b) jméno, případně jména, příjmení a adresu včetně telefonního čísla místa poskytování zdravotní péče lékaře, který byl odpovědný za lékařská rozhodnutí v místě provádění studie,
- c) způsob a výši úhrady nákladů zkoušejícího (§ 52 odst. 2 zákona) spojených s prováděním studie,
- d) závěrečnou zprávu.

## § 18

### **Způsob a rozsah oznámení o předepsání nebo použití neregistrovaného humánního přípravku**

(1) Oznámení o předepsání nebo použití neregistrovaného humánního přípravku podle § 8 odst. 3 zákona o léčivech podává ošetřující lékař písemně nebo v elektronické podobě na adresu.

(2) Oznámení o předepsání nebo použití neregistrovaného humánního přípravku obsahuje tyto údaje:

- a) název neregistrovaného humánního přípravku, kvalitativní a kvantitativní obsah léčivých látek, jeho lékovou formu a velikost balení,
- b) identifikaci výrobce neregistrovaného humánního přípravku s uvedením země výroby nebo identifikaci osoby odpovědné za jeho uvedení na trh v jiné zemi než v České republice s uvedením této země,
- c) identifikaci provozovatele, který neregistrovaný humánní přípravek dodal,
- d) adresu zdravotnického zařízení, ve kterém byl neregistrovaný humánní přípravek předepsán nebo použit, a jméno, popřípadě jména, a příjmení lékaře, který jej předepsal nebo použil,
- e) identifikaci pacienta, pro kterého byl neregistrovaný humánní přípravek určen, přičemž postačují iniciály, datum narození a pohlaví,
- f) onemocnění, pro jehož léčbu byl neregistrovaný humánní přípravek předepsán nebo použit,
- g) předpokládaný počet balení použitý pro léčbu onemocnění daného pacienta,

h) informaci o tom, zda ošetřující lékař poskytne údaje o výsledcích použití neregistrovaného humánního přípravku u daného pacienta osobám uvedeným pod písmenem b) nebo jejich zástupcům.

#### § 19

### Uvedení přípravku na trh a jeho přítomnost na trhu

(1) Za uvedení na trh pro účely posuzování podle § 33 odst. 3 písm. g) bod 4 zákona o léčivech se považuje vstup humánního přípravku do distribučního řetězce a za přerušení uvádění na trh okamžik, kdy držitel přestane humánní přípravek do distribučního řetězce dodávat. Jako přípravek přítomný na trhu podle § 34 odst. 3 zákona o léčivech se považuje množství přípravku odpovídající nejméně 10 000 denních definovaných dávek distribuovaných během posledních 3 let; za denní definovanou dávku se považuje množství léčivé látky obsažené v přípravku použitém pro 1 pacienta během 1 dne léčby.

(2) Veterinární přípravek se považuje za uvedený na trh nebo za přítomný na trhu podle § 34 odst. 3 zákona o léčivech, pokud byla během posledních 3 let

na území České republiky distribuována alespoň jedna varianta předmětného přípravku.

#### § 20

### Zrušovací ustanovení

Vyhláška č. 288/2004 Sb., kterou se stanoví podrobnosti o registraci léčivých přípravků, jejich změnách, prodloužení, klasifikaci léčivých přípravků pro výdej, převodu registrace, vydávání povolení pro souběžný dovoz, předkládání a navrhování specifických léčebných programů s využitím neregistrovaných humánních léčivých přípravků, o způsobu oznamování a vyhodnocování nežádoucích účinků léčivého přípravku, včetně náležitostí periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti, a způsob a rozsah oznámení o použití neregistrovaného léčivého přípravku (registrační vyhláška o léčivých přípravcích), se zrušuje.

#### § 21

### Účinnost

Tato vyhláška nabývá účinnosti prvním dnem kalendářního měsíce následujícího po dni vyhlášení.

Ministr:

MUDr. **Julínek**, MBA v. r.

Ministr:

Mgr. **Gandalovič** v. r.

## **Obsah a členění úplné registrační dokumentace v případě humánního přípravku**

Údaje a dokumentace se předkládají formou 5 modulů. Modul 1 obsahuje administrativní údaje specifické pro Společenství, modul 2 obsahuje souhrn o jakosti, neklinický a klinický souhrn, modul 3 obsahuje chemické, farmaceutické a biologické informace, modul 4 obsahuje neklinické zprávy a modul 5 obsahuje zprávy o klinických studiích. Pokud je v této příloze vyhlášky použito pojmu „přípravek“, rozumí se tím humánní léčivý přípravek.

### **ČÁST I**

## **STANDARDIZOVANÉ POŽADAVKY NA REGISTRAČNÍ DOKUMENTACI**

### **1. MODUL 1: ADMINISTRATIVNÍ INFORMACE**

#### **1.1 Obsah**

Předloží se úplný obsah modulů 1 až 5 dokumentace předložené s žádostí o registraci.

#### **1.2 Formulář žádosti**

Přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován svým názvem a názvem léčivé látky nebo léčivých látek společně s lékovou formou, cestou podání, silou a konečnou úpravou včetně balení. Musí být uvedeno jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání žadatele, jde-li o fyzickou osobu, případně obchodní firma a sídlo, jde-li o právnickou osobu, společně s názvem a sídlem výrobců a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce nebo výrobců léčivé látky), a případně se jménem a adresou dovozce ze třetí země. Žadatel uvede typ žádosti a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí jaké.

K administrativním údajům se připojí kopie povolení výroby pro všechna místa výroby účastníci se výroby daného přípravku a prohlášení kvalifikované osoby výrobce odpovědného za propouštění daného přípravku, že při výrobě jsou jako výchozí suroviny používány jen léčivé látky vyrobené v souladu se zásadami správné výrobní praxe při výrobě surovin. Dále se připojí seznam zemí, ve kterých byla udělena registrace, včetně uvedení roku registrace a registrovaného názvu, je-li přípravek registrován v členském státě Společenství, uvede se i právní základ registrace a typ procedury, kterou byla registrace udělena, a připojí se kopie všech souhrnů údajů o přípravku, jak byly schváleny členskými státy. Dále se uvede seznam zemí, ve kterých je o registraci zažádáno či kde byla žádost o registraci vzata žadatelem zpět nebo registrace zamítnuta, zrušena nebo pozastavena, včetně sdělení důvodů; je-li o registraci zažádáno v členském státě Společenství, uvede se i právní základ registrace a typ procedury, o kterou je žádáno. V případě žádosti v rámci vzájemného uznávání registrací podle § 41 zákona o léčivech, se předloží i seznam členských států, kterých se žádost o registraci týká.

#### **1.3 Souhrn údajů o přípravku podle přílohy č. 3, označení na obalu podle přílohy č. 5 a příbalová informace podle přílohy č. 4**

Závěry posouzení čitelnosti a srozumitelnosti příbalové informace předkládané podle § 26 odst. 5 písm. l) zákona o léčivech obsahují alespoň tyto údaje a dokumenty:

- a) charakteristiku posuzovaného přípravku,
- b) popis použité metody posouzení s uvedením jazyka, v němž posouzení proběhlo, a popisu skupiny pacientů použité pro posouzení s odůvodněním jejich výběru,
- c) otázky položené pacientům, včetně instrukcí a formulářů pro odpovědi,

- d) souhrn odpovědí pacientů s vyhodnocením výsledků,
- e) příbalovou informaci se zvýrazněnými změnami provedenými na základě provedeného posouzení čitelnosti a srozumitelnosti.

#### 1.4 Informace o odbornících

Podle § 26 odst. 6 a § 27 odst. 12 zákona o léčivech musí odborníci předložit v podrobných zprávách své komentáře k dokumentům a údajům, které tvoří registrační dokumentaci, a zejména k modulům 3, 4 a 5 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentace, neklinická dokumentace a klinická dokumentace). Je požadováno, aby odborníci kriticky zhodnotili jakost přípravku a šetření provedená na zvířatech a lidech a ozřejmili veškeré údaje důležité pro hodnocení. Tyto požadavky se splní předložením celkového souhrnu o jakosti, neklinického přehledu (údaje ze studií prováděných na zvířatech) a klinického přehledu, které jsou obsaženy v modulu 2 registrační dokumentace. V modulu 1 se předloží prohlášení podepsané odborníky společně se stručnou informací o jejich vzdělání, výcviku a profesní zkušenosti. Uvede se profesní vztah odborníka k žadateli.

#### 1.5 Specifické požadavky pro různé typy žádostí

Specifické požadavky pro různé typy žádostí jsou uvedeny v části II této přílohy.

#### 1.6 Hodnocení rizik pro životní prostředí

Žádosti o registraci obsahují, pokud je to potřebné, přehled hodnocení rizik, v němž jsou posouzena možná rizika pro životní prostředí vyplývající z použití a/nebo likvidace přípravku a je navrženo vhodné označení na obalu. Uvede se riziko pro životní prostředí spojené s uvolněním přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy nebo z nich sestávajících (§ 31 odst. 6 zákona o léčivech). Informace týkající se rizika pro životní prostředí se uvedou jako příloha k modulu 1. Informace se předloží v souladu s ustanoveními jiného právního předpisu<sup>9)</sup>. Informace zahrnuje:

- 1.6.1 úvod,
- 1.6.2 kopii písemného souhlasu nebo souhlasů se záměrným uvolněním geneticky modifikovaného organismu do životního prostředí pro účely výzkumu a vývoje podle části B směrnice 2001/18/ES,
- 1.6.3 informace požadované přílohami II až IV směrnice 2001/18/ES, včetně metod pro detekci a identifikaci, stejně jako jedinečný kód geneticky modifikovaného organismu a jakékoliv další informace o geneticky modifikovaném organismu nebo přípravku týkající se posouzení rizika pro životní prostředí,
- 1.6.4 zprávu o hodnocení rizika pro životní prostředí připravenou na základě informací uvedených v příloze III a IV ke směrnici 2001/18/ES a v souladu s přílohou II k uvedené směrnici,
- 1.6.5 závěr vypracovaný s přihlédnutím k výše uvedeným informacím a ke zprávě o hodnocení rizika pro životní prostředí, v němž je navržena vhodná strategie řízení rizik; tato strategie zahrnuje s ohledem na daný geneticky modifikovaný organismus a přípravek plán poregistračního sledování a identifikaci zvláštních údajů, které je třeba uvést v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalech a příbalové informaci,
- 1.6.6 vhodná opatření pro informování veřejnosti.

Uvede se datum a podpis autora, informace o jeho vzdělání, výcviku a profesní zkušenosti a prohlášení o vztahu autora k žadateli.

<sup>9)</sup> Zákon č. 78/2004 Sb., o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty, ve znění pozdějších předpisů.

## 1.7 Systém řízení rizik a popis způsobu zajištění farmakovigilance

Žádosti o registraci obsahují plán pro zajištění rizik, který popisuje systém řízení rizik

Plán pro řízení rizik obsahuje:

### ČÁST I

A. Bezpečnostní specifikaci, která popisuje:

- a) významná identifikovaná rizika,
- b) významná potenciální rizika,
- c) chybějící významné informace.

B. Farmakovigilanční plán, který obsahuje:

- a) popis rutinní farmakovigilance,
- b) seznam dalších farmakovigilančních aktivit a akčních plánů,
- c) detailní popis akčních plánů pro jednotlivé bezpečnostní problémy.

### ČÁST II

A. Vyhodnocení potřeby opatření pro minimalizaci rizik dle míry bezpečnostní specifikace a farmakovigilančního plánu odděleně pro každý bezpečnostní problém.

B. Plán pro minimalizaci rizik, který obsahuje:

- a) seznam bezpečnostních problémů identifikovaných v bezpečnostní specifikaci, u kterých jsou navrhována opatření pro minimalizaci rizik,
- b) podrobný popis opatření, která budou přijata ke snížení rizika asociovaného s každým jednotlivým bezpečnostním problémem,
- c) detailní popis vyhodnocení účinnosti opatření pro minimalizaci rizik.

## 2. MODUL 2: SOUHRNY

Cílem tohoto modulu je shrnout chemické, farmaceutické a biologické údaje, neklinické údaje a klinické údaje předložené v modulech 3, 4 a 5 registrační dokumentace a poskytnout zprávy a přehledy sestavené odborníky podle § 26 odst. 6 a § 27 odst. 12 zákona o léčivech. V přehledech a souhrnech sestavených odborníky se zejména uvede, zda přípravek odpovídá uvedenému složení, zdůvodnění kontrolních metod použitých výrobcem, toxicita přípravku, pozorované farmakologické vlastnosti, zda byly zjištěny u osob léčených přípravkem účinky odpovídající údajům uvedeným žadatelem v dokumentaci, zda léčené osoby přípravek dobře snášejí, jaké dávkování je doporučeno a jaké jsou případné kontraindikace a nežádoucí účinky. V případě potřeby se uvedou důvody pro využití bibliografických podkladů podle § 27 odst. 7 zákona o léčivech.

Uvedou se a rozeberou kritické body. Předloží se věcné souhrny, včetně tabulkového zpracování. Tyto zprávy musí obsahovat křížové odkazy na tabulky nebo na informace obsažené v hlavní dokumentaci předložené v modulu 3 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentace), v modulu 4 (neklinická dokumentace) a v modulu 5 (klinická dokumentace). Informace obsažené v modulu 2 se předloží podle formátu, obsahu a systému číslování, které jsou podrobně propracovány v pokynech Komise. Přehledy a souhrny se předloží v souladu se zásadami a požadavky stanovenými touto vyhláškou.

### 2.1 Celkový obsah

Modul 2 zahrnuje obsah vědecké dokumentace předložené v modulech 2 až 5.

## 2.2 Úvod

Poskytnou se informace o farmakologické skupině, způsobu účinku a navrženém klinickém použití přípravku, o jehož registraci je žádáno.

## 2.3 Celkový souhrn o jakosti

Formou celkového souhrnu jakosti se předloží přehled informací týkajících se chemických, farmaceutických a biologických údajů. Zdůrazní se klíčové kritické parametry a otázky týkající se aspektů jakosti, stejně jako odůvodnění v případech, kdy nejsou sledovány příslušné pokyny. Tento dokument odpovídá rozsahem a strukturou podrobným údajům předloženým v modulu 3.

## 2.4 Neklinický přehled

Požaduje se úplné a kritické hodnocení přípravku na zvířatech nebo in vitro. Tento přehled obsahuje rozbor a odůvodnění testovací strategie a jakýchkoliv odchylek od pokynů vztahujících se k neklinickému hodnocení. S výjimkou biologických léčivých přípravků se zahrne hodnocení nečistot a rozkladných produktů spolu s jejich potenciálními farmakologickými a toxikologickými účinky. Analyzují se důsledky jakýchkoliv rozdílů v chiralitě, chemické formě a profilu nečistot mezi sloučeninou použitou v neklinických studiích a přípravkem, který má být uveden na trh. U biologických léčivých přípravků se vyhodnotí srovnatelnost materiálu použitého v neklinických studiích, klinických studiích a přípravku, který má být uveden na trh. Jakákoliv nová pomocná látka podléhá specifickému hodnocení bezpečnosti. Definují se charakteristiky doložené neklinickými studiemi a analyzují se důsledky nálezů pro bezpečnost přípravku při zamýšleném klinickém použití u lidí.

## 2.5 Klinický přehled

Klinický přehled má poskytnout kritickou analýzu klinických údajů obsažených v klinickém souhrnu a modulu 5. Uvede se přístup ke klinickému vývoji přípravku, včetně plánu zásadních studií a rozhodnutí týkající se studií a jejich provedení. Předloží se stručný přehled klinických nálezů, včetně důležitých omezení, stejně jako hodnocení prospěšnosti a rizik, založené na závěrech klinických studií. Požaduje se výklad způsobu, jakým poznatky o účinnosti a bezpečnosti podporují navržené dávky a cílové indikace a hodnocení, jak souhrn údajů o přípravku a další postupy optimalizují prospěšnost a řídí rizika. Vysvětlí se otázky účinnosti a bezpečnosti, které vyvstaly při vývoji, a nevyřešené otázky.

## 2.6 Neklinický souhrn

Formou věcných písemných a tabulkových souhrnů se předloží výsledky farmakologických, farmakokinetických a toxikologických studií provedených na zvířatech nebo in vitro, které se uvedou v tomto pořadí:

- 2.6.1 úvod,
- 2.6.2 farmakodynamika: písemný souhrn,
- 2.6.3 farmakodynamika: tabulkový souhrn,
- 2.6.4 farmakokinetika: písemný souhrn,
- 2.6.5 farmakokinetika: tabulkový souhrn,
- 2.6.6 toxikologie: písemný souhrn,
- 2.6.7 toxikologie: tabulkový souhrn.



## 2.7 Klinický souhrn

Předloží se podrobný věcný souhrn klinických informací o přípravku obsažených v modulu 5. Musí zahrnovat výsledky biofarmaceutických studií, studií klinické farmakologie a studií klinické účinnosti a bezpečnosti. Je požadován přehled jednotlivých studií. Souhrn klinických informací se předloží v tomto pořadí:

- 2.7.1 souhrn biofarmaceutických studií a použitých analytických metod,
- 2.7.2 souhrn studií klinické farmakologie,
- 2.7.3 souhrn klinické účinnosti,
- 2.7.4 souhrn klinické bezpečnosti,
- 2.7.5 přehledy k jednotlivým studiím.

## 3. MODUL 3: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ INFORMACE O PŘÍPRAVCÍCH OBSAHUJÍCÍCH CHEMICKÉ A/NEBO BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY

### 3.1 Formát a úprava

Modul 3 má tuto obecnou strukturu:

obsah

soubor údajů

*a) léčivá látka*

#### 1. obecné informace

- 1.1 názvosloví
- 1.2 struktura
- 1.3 obecné vlastnosti

#### 2. výroba

- 2.1 výrobce nebo výrobci
- 2.2 popis výrobního procesu a jeho kontrol
- 2.3 kontrola materiálů
- 2.4 kontrola kritických kroků a meziproductů
- 2.5 validace a/nebo hodnocení procesu
- 2.6 vývoj výrobního procesu

#### 3. charakterizace

- 3.1 objasnění struktury a dalších vlastností
- 3.2 nečistoty

#### 4. kontrola léčivé látky

- 4.1 specifikace
- 4.2 analytické metody
- 4.3 validace analytických metod
- 4.4 analýzy šarží
- 4.5 odůvodnění specifikace

#### 5. referenční standardy nebo materiály

#### 6. vnitřní obal a systém jeho uzavření

#### 7. stabilita

- 7.1 souhrn a závěry o stabilitě
- 7.2 protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability pro poregistrační období
- 7.3 údaje o stabilitě

*b) konečný přípravek*

- 1. popis a složení přípravku

- 2. farmaceutický vývoj
  - 2.1 složky přípravku
    - 2.1.1 léčivá látka
    - 2.1.2 pomocné látky
  - 2.2 přípravek
    - 2.2.1 vývoj složení
    - 2.2.2 nadsazení
    - 2.2.3 fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti
  - 2.3 vývoj výrobního procesu
  - 2.4 vnitřní obal a systém jeho uzavření
  - 2.5 mikrobiologické vlastnosti
  - 2.6 kompatibilita
- 3. výroba
  - 3.1 výrobce nebo výrobci
  - 3.2 složení šarže
  - 3.3 popis výrobního procesu a jeho kontrol
  - 3.4 kontrola kritických kroků a meziproduktů
  - 3.5 validace a/nebo hodnocení procesu
- 4. kontrola pomocných látek
  - 4.1 specifikace
  - 4.2 analytické metody
  - 4.3 validace analytických metod
  - 4.4 odůvodnění specifikace
  - 4.5 pomocné látky lidského nebo zvířecího původu
  - 4.6 nové pomocné látky
- 5. kontrola konečného přípravku
  - 5.1 specifikace
  - 5.2 analytické metody
  - 5.3 validace analytických metod
  - 5.4 analýzy šarží
  - 5.5 charakterizace nečistot
  - 5.6 odůvodnění specifikace
- 6. referenční standardy nebo materiály
- 7. vnitřní obal a systém jeho uzavření
- 8. stabilita
  - 8.1 souhrn a závěry o stabilitě
  - 8.2 protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability pro poregistrační období
  - 8.3 údaje o stabilitě
- c) přílohy
  - 1. výrobní zařízení a vybavení (pouze pro biologické léčivé přípravky)
  - 2. hodnocení bezpečnosti cizích agens
  - 3. pomocné látky
- d) doplňující informace ve Společenství
  - 1. schéma validace procesu pro přípravek
  - 2. zdravotnický prostředek
  - 3. certifikát nebo certifikáty shody
  - 4. přípravky obsahující nebo využívající ve výrobní procesu materiály zvířecího a/nebo lidského původu (TSE procedura)
- d) odkazy na literaturu

### 3.2 Obsah: základní zásady a požadavky

- (1) Předložené chemické, farmaceutické a biologické údaje musí obsahovat veškeré důležité informace o léčivé látce nebo léčivých látkách a o konečném přípravku, tj. vývoj, výrobní proces, charakterizace a vlastnosti, postupy a požadavky pro kontrolu jakosti, stabilita a popis složení a druhu obalu a velikosti balení konečného přípravku.
- (2) Předloží se dva hlavní bloky informací týkající se léčivé látky nebo léčivých látek a konečného přípravku.
- (3) V tomto modulu musí být dále dodány podrobné informace o výchozích materiálech a surovinách použitých při výrobních operacích u léčivé látky nebo léčivých látek a o pomocných látkách obsažených v konečném přípravku.
- (4) Všechny postupy a metody použité při výrobě a kontrole léčivé látky a konečného přípravku musí být popsány dostatečně podrobně, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost Ústavu. Všechny kontrolní metody musí odpovídat současnému stavu vědeckého pokroku a musí být validovány. Předloží se výsledky validačních studií. V případě kontrolních metod uvedených v Evropském lékopisu může být tento popis nahrazen odpovídajícím odkazem na monografii nebo monografie a obecnou stať nebo obecné statě.
- (5) Monografie Evropského lékopisu se použijí na všechny látky, přípravky a lékové formy, které jsou v něm uvedené. S ohledem na ostatní látky se požaduje dodržování požadavků Českého lékopisu. Pokud však byl materiál uvedený v Evropském lékopisu nebo v lékopisu členského státu vyroben způsobem, jenž může zanechat nečistoty nekontrolované v lékopisné monografii, musí být tyto nečistoty a jejich nejvyšší přípustné limity uvedeny a musí být popsána vhodná kontrolní metoda. V případech, kdy by specifikace uvedená v monografii Evropského lékopisu nebo v Českém lékopisu mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, může Ústav požadovat od držitele rozhodnutí o registraci vhodnější specifikace. Ústav informuje orgány odpovědné za daný lékopis. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne orgánům odpovědným za daný lékopis podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích. V případě analytických metod uvedených v Evropském lékopisu se tento popis nahradí v každém příslušném oddíle odpovídajícím odkazem na monografii nebo monografie a obecnou stať nebo obecné statě.
- (6) V případech, kdy nejsou výchozí materiál a surovina, léčivá látka nebo léčivé látky nebo pomocná látka nebo pomocné látky popsány ani v Evropském lékopisu, ani v lékopisu členského státu, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země. V takových případech musí žadatel předložit kopii monografie společně s validací kontrolních metod obsažených v monografii a případně s překladem.
- (7) Pokud jsou léčivá látka anebo surovina a výchozí materiál nebo pomocná látka nebo pomocné látky předmětem monografie Evropského lékopisu, může žadatel požádat o certifikát shody, který, je-li udělen Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv, se předloží v příslušném oddíle tohoto modulu. Uvedené certifikáty shody s monografií Evropského lékopisu platí jako náhrada příslušných údajů odpovídajícího oddílu popsaných v tomto modulu. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že výrobní proces nebyl od vydání certifikátu shody Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv změněn.
- (8) Pro dobře definovanou léčivou látku může výrobce léčivé látky nebo žadatel zařídit, aby
  - a) podrobný popis výrobního procesu,
  - b) kontroly jakosti během výroby a
  - c) validace procesu

byly dodány v odděleném dokumentu výrobcem léčivé látky přímo Ústavu jako základní dokument o léčivé látce (drug master file). Nejsou-li tyto údaje předloženy Ústavu se žádostí, nepovažuje se tato žádost za úplnou.

V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které mohou být pro žadatele nezbytné, aby převzal odpovědnost za přípravek. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí soulad mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumenty a údaje přikládané k žádosti o takovou změnu se dodají Ústavu; tyto dokumenty a údaje se rovněž dodají žadateli, pokud se týkají otevřené části základního dokumentu o léčivé látce.

- (9) Specifická opatření ohledně prevence přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií (materiály původu z přežvýkavců): v každém stádiu výrobního procesu musí žadatel prokázat soulad použitého materiálu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Komisí v Úředním věstníku Evropské unie. Soulad s uvedeným pokynem může být prokázán buď přednostně předložením certifikátu shody s příslušnou monografií Evropského lékopisu uděleným Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv, nebo dodáním vědeckých údajů dokazujících tento soulad.
- (10) Se zřetelem k cizím agens se předloží informace hodnotící riziko potenciální kontaminace cizími agens, ať nevirovými nebo virovými, jak stanovují příslušné pokyny, stejně jako příslušné obecné monografie a obecné kapitoly Evropského lékopisu.
- (11) Jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity v kterémkoliv stádiu výrobního procesu a kontrolních operací u přípravku, musí být dostatečně podrobně popsány.
- (12) Případně, je-li potřeba, se předloží označení CE vyžadované právními předpisy Společenství pro zdravotnické prostředky.

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům:

### 3.2.1 Léčivá látka

#### 3.2.1.1 Obecné informace a informace týkající se výchozích materiálů a surovin

- a) Poskytne se informace o názvosloví léčivé látky, včetně doporučeného mezinárodního nechráněného názvu (INN), případně názvu podle Evropského lékopisu a chemického názvu nebo názvů.

Předloží se strukturní vzorec, včetně relativní a absolutní stereochemie, struktura molekuly a relativní molekulová hmotnost. U biotechnologických léčivých přípravků se případně předloží schematická sekvence aminokyselin a relativní molekulová hmotnost. Poskytne se výčet fyzikálně-chemických a dalších důležitých vlastností léčivé látky, včetně biologické účinnosti u biologických léčivých přípravků.

- b) Pro účely této přílohy se výchozími materiály rozumějí všechny materiály, z nichž je vyrobena nebo extrahována léčivá látka.

Pro biologické léčivé přípravky se výchozími materiály rozumějí jakékoliv látky biologického původu, jako jsou mikroorganismy, orgány a tkáně buď rostlinného, nebo zvířecího původu, buňky nebo tekutiny (včetně krve nebo plazmy) lidského nebo zvířecího původu a biotechnologické buněčné konstrukty (buněčné substráty, ať jsou rekombinantní nebo ne, včetně primárních buněk).

Jakákoliv jiná látka použitá při výrobě nebo extrakci léčivé látky, z níž však léčivá látka přímo nepochází, jako jsou činidla, kultivační média, fetální telecí sérum, přísady, puify použité při chromatografii aj., se označují jako suroviny.

### 3.2.1.2 Výrobní proces léčivé látky

- a) Popis výrobního procesu léčivé látky je závazkem žadatele s ohledem na výrobu léčivé látky. Pro přiměřený popis výrobního procesu a jeho kontrol se předloží informace stanovené v pokynech zveřejněných agenturou.
- b) Uvede se výčet všech materiálů potřebných k výrobě léčivé látky s vyznačením, ve kterém stupni procesu se daný materiál použije. Poskytne se informace o jakosti a kontrole těchto materiálů. Doloží se, že materiály splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití.

Uvede se výčet surovin a doloží se také jejich jakost a kontroly.

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce, včetně smluvních výrobců a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby a zkoušení.

- c) Pro biologické léčivé přípravky se použijí tyto doplňující požadavky:

Musí být popsán a doložen původ a historie výchozích materiálů.

S ohledem na specifická opatření pro prevenci přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií musí žadatel prokázat soulad léčivé látky s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Komisí v Úředním věstníku Evropské unie.

Jsou-li používány buněčné banky, je nutno prokázat, že vlastnosti buněk v pasáži použité pro výrobu a v pasáži následující zůstaly nezměněny.

Inokula, buněčné banky, směsi séra nebo plazmy a další materiály biologického původu a, je-li to možné, materiály, z nichž pocházejí, musí být zkoušeny na nepřítomnost cizích agens.

Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích agens nevyhnutelná, lze příslušný materiál použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být validováno.

Výroba vakcín musí být, je-li to možné, založena na systému jednotné inokulace a na zavedených buněčných bankách. Pro bakteriální a virové vakcíny musí být vlastnosti infekčního agens prokázány v inokulu. Pro živé vakcíny musí být dále prokázána stabilita vlastností infekčního agens v inokulu v oslabení; pokud to není prokázáno dostatečně, musí být vlastnosti v oslabení prokázány též ve stadiu výroby.

U přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy musí být v souladu s ustanoveními části III této přílohy popsán a doložen původ a kritéria a postupy pro odběr, přepravu a skladování výchozího materiálu.

Musí být popsáno výrobní zařízení a vybavení.

- d) Předloží se zkoušky a kritéria přijatelnosti pro každý kritický krok, případně informace o jakosti a kontrole meziproductů a validace procesu a/nebo hodnotící studie.
- e) Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích agens nevyhnutelná, lze příslušný materiál použít jen tehdy, pokud další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být validováno v oddíle věnovaném hodnocení virové bezpečnosti.
- f) Předloží se popis a vysvětlení významných změn provedených během vývoje ve výrobním procesu a/nebo v místě výroby léčivé látky.

### 3.2.1.3 Charakterizace léčivé látky

Předloží se údaje vyjasňující strukturu a další vlastnosti léčivé látky.

Předloží se potvrzení struktury léčivé látky založené na fyzikálně-chemických anebo imunochemických anebo biologických metodách, stejně jako informace o nečistotách.

#### 3.2.1.4 Kontrola léčivé látky

Poskytnou se podrobné informace o specifikacích používaných při rutinní kontrole léčivé látky, odůvodnění volby těchto specifikací, analytické metody a jejich validace. Předloží se výsledky kontrol provedených na jednotlivých šaržích.

#### 3.2.1.5 Referenční standardy nebo materiály

Uvedou a podrobně se popíší referenční standardy. Případně se použijí chemické a biologické materiály Evropského lékopisu.

#### 3.2.1.6 Vnitřní obal léčivé látky a systém jeho uzavření

Předloží se popis vnitřního obalu, systému nebo systémů jeho uzavření a jejich specifikace.

#### 3.2.1.7 Stabilita léčivé látky

- a) Shrnou se typy provedených studií, použité protokoly a výsledky studií.
- b) Ve vhodném formátu se předloží podrobné výsledky studií stability, včetně informací o analytických metodách použitých k získání údajů a validace těchto metod.
- c) Předloží se protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability pro poregistrační období.

### 3.2.2 Konečný přípravek

#### 3.2.2.1 Popis a složení konečného přípravku

A. Uvede se popis konečného přípravku a jeho složení. Tyto informace musí zahrnovat popis lékové formy a složení se všemi složkami konečného přípravku, jejich množství v jednotce a funkci složek pro

- a) léčivou látku nebo léčivé látky,
- b) pomocnou látku nebo pomocné látky bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, adjuvans, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, látek pro úpravu chuti a vůně atd.,
- c) složky vnější vrstvy přípravků určených k vnitřnímu užití nebo jinému podání pacientovi (tvrdé tobolky, měkké tobolky, rektální tobolky, obalené tablety, potahované tablety atd.),
- d) tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o vnitřním obalu a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.

B. „Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek přípravků, se rozumí

- a) v případě látek uvedených v Evropském lékopise nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis,
- b) v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název (INN) doporučený Světovou zdravotnickou organizací nebo, pokud takový název neexistuje, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název ani přesné vědecké označení, jsou popsány údaji o původu a způsobu získávání, s případným doplněním jakýchkoliv jiných důležitých podrobností,
- c) v případě barviv označení „E“ kódem podle jiného právního předpisu<sup>10)</sup>.

<sup>10)</sup> Vyhláška č. 446/2004 Sb., kterou se stanoví požadavky na doplňky stravy a na obohacování potravin potravními doplňky.

C. Při uvádění „kvantitativních údajů“ o léčivé látce nebo léčivých látkách konečných přípravků se vždy uvedou pro každou léčivou látku podle dané lékové formy hmotnost nebo počet jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce hmotnosti nebo objemu.

D. Léčivé látky přítomné ve formě sloučenin nebo derivátů se kvantitativně popisují jejich celkovou hmotností, a pokud je to nezbytné nebo důležité, hmotností účinné části nebo částí molekuly.

F. U přípravků obsahujících novou léčivou látku [§ 1 odst. 2 písm. c)] se vyjadřuje obsah léčivé látky, jde-li o sůl nebo hydrát, systematicky hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly. Kvantitativní složení všech přípravků předkládaných v České republice k registraci po jejich registraci v některém členském státě musí být pro tutéž léčivou látku uvedeno tak, jak bylo uvedeno v rámci takové registrace.

G. Jednotky biologické účinnosti se používají pro látky, které nemohou být chemicky definovány. Pokud byla definována Světovou zdravotnickou organizací, používá se mezinárodní jednotka biologické účinnosti. Nebyla-li definována mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické účinnosti tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek, případně s využitím jednotek Evropského lékopisu.

### 3.2.2.2 Farmaceutický vývoj

Jde o informace o vývojových studiích prováděných za účelem potvrdit, že léková forma, složení, výrobní proces, vnitřní obal a systém jeho uzavření, mikrobiologické vlastnosti a instrukce k použití jsou vhodné pro zamýšlené použití uvedené v dokumentaci k žádosti o registraci.

Studie popsané v této kapitole mohou být odlišné od rutinních kontrolních zkoušek prováděných podle specifikace. Musí být identifikovány a popsány kritické parametry složení a vlastnosti procesu, které mohou ovlivnit reprodukovatelnost šarží, účinky a jakost přípravku. Při případném uvedení doplňujících podpůrných údajů se provede odkaz na příslušné kapitoly modulu 4 (Zprávy o neklinických studiích) a modulu 5 (Zprávy o klinických studiích) dokumentace k žádosti o registraci.

- a) Doloží se kompatibilita léčivé látky s pomocnými látkami, stejně jako klíčové fyzikálně-chemické vlastnosti léčivé látky, které mohou ovlivnit účinky konečného přípravku, nebo kompatibilita různých léčivých látek mezi sebou v případě kombinovaných přípravků.
- b) Doloží se volba pomocných látek, zejména ve vztahu k jejich funkci a koncentraci.
- c) Popíše se vývoj konečného přípravku s přihlédnutím k navrhované cestě podání a použití.
- d) Odůvodní se všechna nadsazení ve složení nebo složeních.
- e) Pokud jde o fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti, uvede se a doloží každý parametr podstatný pro účinek konečného přípravku.
- f) Popíše se výběr a optimalizace výrobního procesu, stejně jako rozdíly mezi výrobním procesem nebo procesy použitými k výrobě pilotních klinických šarží a procesem použitým k výrobě navrženého konečného přípravku.
- g) Doloží se vhodnost vnitřního obalu a systému jeho uzavření použitého pro skladování, přepravu a používání konečného přípravku. Případně se vezmou v úvahu možné interakce mezi přípravkem a vnitřním obalem.
- h) Ve vztahu k nesterilním a sterilním přípravkům musí být mikrobiologické vlastnosti lékové formy v souladu s Evropským lékopisem a musí být doloženy, jak tento lékopis předepisuje.

- i) Pro poskytnutí vhodných a doplňujících informací v označení na obalu musí být doložena kompatibilita konečného přípravku s rozpouštědlem nebo rozpouštědly k rekonstituci nebo s dávkovacím zařízením.

### 3.2.2.3 Výrobní proces konečného léčivého přípravku

- a) Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci (§ 26 odst. 5 písm. d) zákona o léčivech) se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň

1. údaje o různých stupních výroby, včetně kontroly procesu a odpovídajících kritérií přijatelnosti, aby bylo možno posoudit, zda by procesy použité při výrobě lékové formy mohly způsobit nežádoucí změnu složek,
2. v případě kontinuální výroby všechny podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity konečného přípravku,
3. experimentální studie validující výrobní proces, pokud se používá nestandardního způsobu výroby nebo pokud je způsob výroby pro přípravek kritický,
4. pro sterilní léčivé přípravky podrobnosti o používaných procesech sterilizace a/nebo aseptických postupech,
5. podrobné složení šarže, včetně nadsazení.

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce, včetně smluvních výrobců a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby a zkoušení.

- b) Údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny ve stadiu meziproduktu výrobního procesu za účelem zajištění konzistence výrobního procesu.

Tyto zkoušky jsou nezbytné pro ověření shody přípravku se složením, pokud žadatel výjimečně navrhne analytickou metodu pro zkoušení konečného přípravku, která nezahrnuje stanovení obsahu všech léčivých látek (nebo všech pomocných látek, pokud podléhají stejným požadavkům jako léčivé látky).

Totéž platí, pokud kontrola jakosti konečného přípravku závisí na kontrolních zkouškách v průběhu výrobního procesu, zejména jestliže je přípravek v podstatě definován svým způsobem výroby.

- c) Předloží se popis, dokumentace a výsledky validačních studií pro kritické kroky nebo kritická stanovení obsahu používaná ve výrobním procesu.

### 3.2.2.4 Kontrola pomocných látek

- a) Uvede se výčet všech materiálů potřebných k výrobě pomocné látky či pomocných látek s vyznačením, ve kterém stádiu výrobního procesu se daný materiál použije. Poskytne se informace o jakosti a kontrole těchto materiálů. Doloží se, že materiály splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití. Barvivo musí v každém případě splňovat požadavky jiných právních předpisů<sup>11)</sup>.

- b) Pro každou pomocnou látku se podrobně uvedou specifikace a jejich odůvodnění. Analytické metody musí být popsány a řádně validovány.

<sup>11)</sup> Vyhláška č. 446/2004 Sb.

Vyhláška č. 54/2002 Sb., kterou se stanoví zdravotní požadavky na identitu a čistotu přídatných látek, ve znění pozdějších předpisů.



- c) Zvláštní pozornost musí být věnována pomocným látkám lidského nebo zvířecího původu.

S ohledem na specifická opatření pro prevenci přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií musí žadatel prokázat i pro pomocné látky, že přípravek je vyroben v souladu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Komisí v Úředním věstníku Evropské unie.

Soulad s výše uvedeným pokynem může být prokázán buď přednostně předložením certifikátu shody s příslušnou monografií pro přenosné zvířecí spongiformní encefalopatie Evropského lékopisu nebo dodáním vědeckých údajů dokazujících tento soulad.

- d) Nová pomocná látka:

Pro pomocnou látku nebo pomocné látky použité poprvé v přípravku nebo novou cestou podání musí být předloženy úplné údaje o výrobě, charakterizaci a kontrolách s křížovými odkazy na podpůrné údaje o bezpečnosti, jak neklinické, tak klinické, podle formátu výše popsaného pro léčivou látku.

Předloží se dokument obsahující podrobné chemické, farmaceutické a biologické informace ve stejné struktuře jako dokument týkající se léčivé látky (3.2.1).

Informace o nové pomocné látce může být předložena jako samostatný dokument ve formátu sledujícím předcházející odstavce. Pokud žadatel není totožný s výrobcem nové pomocné látky, uvedený samostatný dokument musí být žadateli k dispozici pro předložení Ústavu.

Doplňující informace o studiích toxicity s novou pomocnou látkou se předloží v modulu 4 dokumentace.

Klinické studie se předloží v modulu 5.

#### 3.2.2.5 Kontrola konečného přípravku

Pro kontrolu konečného přípravku zahrnuje šarže přípravku všechny jednotky lékové formy, které jsou vyrobeny z téhož počátečního množství materiálu a prošly stejnou řadou výrobních a/nebo sterilizačních operací, nebo v případě kontinuálního výrobního procesu všechny jednotky vyrobené v daném časovém intervalu.

Pokud pro to není dostatečné zdůvodnění, nesmí maximální přijatelná odchylka obsahu léčivé látky v konečném přípravku překročit v okamžiku výroby  $\pm 5\%$ .

Předloží se podrobné informace o specifikacích (pro propuštění a během doby použitelnosti), odůvodnění jejich volby, metodách analýzy a jejich validaci.

#### 3.2.2.6 Referenční standardy nebo materiály

Uvedou se a podrobně popíší referenční standardy použité pro zkoušení konečného přípravku, pokud již nebyly uvedeny v oddíle týkajícím se léčivé látky.

#### 3.2.2.7 Vnitřní obal konečného přípravku a systém jeho uzavření

Předloží se popis vnitřního obalu a systému či systémů jeho uzavření, včetně totožnosti všech materiálů vnitřního obalu a jejich specifikací. Specifikace musí obsahovat popis a identifikaci. Případně se předloží metody, které nejsou uvedeny v lékopisu, včetně validace.

Pro materiály vnějšího obalu, který nemá žádnou funkci, se předloží jen stručný popis. Pro materiály vnějšího obalu, který má funkci, se předloží doplňující informace.

### 3.2.2.8 Stabilita konečného přípravku

- a) Shrnou se typy provedených studií, použité protokoly a výsledky studií.
- b) Ve vhodném formátu se předloží podrobné výsledky studií stability, včetně informací o analytických metodách použitých k získání údajů a validace těchto metod; v případě vakcín se případně předloží informace o kumulativní stabilitě.
- c) Předloží se protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability pro poregistrační období.

## 4. MODUL 4: NEKLINICKÉ ZPRÁVY

### 4.1 Formát a úprava

Modul 4 má tuto obecnou strukturu:

#### 4.1.1 obsah

#### 4.1.2 právy o studiích

##### 4.1.2.1 *farmakologie*

- a) primární farmakodynamika
- b) sekundární farmakodynamika
- c) farmakologie vztahující se k bezpečnosti
- d) farmakodynamické interakce

##### 4.1.2.2 *farmakokinetika*

- a) analytické metody a zprávy o validaci
- b) absorpce
- c) distribuce
- d) metabolismus
- e) vylučování
- f) farmakokinetické interakce (neklinické)
- h) jiné farmakokinetické studie

##### 4.1.2.3 *toxikologie*

- a) toxicita po jednorázovém podání
- b) toxicita po opakovaném podání
- c) genotoxicita
  - 1. *in vitro*
  - 2. *in vivo* (včetně podpůrných toxiko-kinetických hodnocení)
- d) karcinogenita
  - 1. dlouhodobé studie
  - 2. krátkodobé nebo střednědobé studie
  - 3. jiné studie
- e) reprodukční a vývojová toxicita
  - 1. fertilita a časný embryonální vývoj
  - 2. embryonální/fetální vývoj
  - 3. prenatalní a postnatalní vývoj
  - 4. studie, v nichž jsou dávky podávány potomstvu (mláďatům) a/nebo je potomstvo dále hodnoceno
- f) místní snášenlivost

##### 4.1.2.4 *jiné studie toxicity*

- a) antigenicita
- b) imunotoxicita
- c) mechanistické studie
- d) závislost

- e) metabolity
- f) nečistoty
- g) jiné

#### 4.1.2.5 odkazy na literaturu

## 4.2 Obsah: základní zásady a požadavky

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům.

- (1) Farmakologické a toxikologické zkoušky musí ukázat
  - a) možnou toxicitu přípravku a jakékoliv nebezpečné nebo nežádoucí toxické účinky, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u lidí; tyto účinky by měly být hodnoceny ve vztahu k příslušnému patologickému stavu;
  - b) farmakologické vlastnosti přípravku kvalitativně i kvantitativně vztažené k navrženému použití u lidí. Všechny výsledky musí být věrohodné a obecně použitelné. Kdykoliv je to vhodné, použijí se matematické a statistické postupy při navrhování experimentálních metod a při hodnocení výsledků.  
Kromě toho je nezbytné, aby byla klinickým lékařům poskytnuta informace o léčebném a toxickém potenciálu přípravku.
- (2) Pro biologické léčivé přípravky, jako jsou imunologické léčivé přípravky a přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, může být potřebné přizpůsobit požadavky tohoto modulu jednotlivým přípravkům; provedený program zkoušení žadatel zdůvodní. Při vytváření programu zkoušení se vezmou v úvahu následující požadavky:
  - a) všechny zkoušky vyžadující opakované podání přípravku musí být navrženy s ohledem na možné vyvolání tvorby protilátek a interferenci s nimi,
  - b) musí se zvážit hodnocení reprodukční funkce, embryonální/fetální a perinatální toxicity, mutagenního potenciálu a karcinogenního potenciálu. Jde-li o důsledky působení jiných složek než léčivých látek, může jejich validované odstranění nahradit příslušnou studii.
- (3) Musí být hodnoceny toxikologické a farmakokinetické vlastnosti pomocné látky, která je poprvé použita ve farmaceutické oblasti.
- (4) Pokud existuje možnost významného rozkladu přípravku během jeho skladování, musí být vyhodnoceny toxikologické vlastnosti rozkladných produktů.

### 4.2.1 Farmakologie

Farmakologické studie sledují dva odlišné směry přístupu.

1. Musí být dostatečně prostudovány a popsány účinky týkající se navrženého léčebného použití. Pokud je to možné, použijí se uznávané a validované testy, jak *in vivo*, tak *in vitro*. Nové experimentální techniky musí být popsány natolik podrobně, aby je bylo možné opakovat. Výsledky se vyjádří kvantitativně, např. za použití křivek dávka-účinek, čas-účinek. Kdykoliv je to možné, uvede se srovnání s údaji týkajícími se látky nebo látek s podobným léčebným účinkem.
2. Žadatel prostuduje možné nežádoucí farmakodynamické účinky látky na fyziologické funkce. Tato vyšetření se provedou při expozicích odpovídajících předpokládanému léčebnému rozsahu a vyšších. Experimentální techniky, pokud nejde o standardní postupy, musí být popsány natolik podrobně, aby je bylo možné opakovat, a zkoušející musí ověřit jejich platnost. Musí se vyšetřit jakékoliv podezření na změnu odezvy po opakovaném podání.

V případě farmakodynamických interakcí přípravku mohou být důvodem pro zkoušky kombinací léčivých látek buď farmakologické předpoklady, nebo údaje o léčebném účinku. V případě farmakologických předpokladů musí farmakodynamická studie prokázat ty interakce, které mohou vést k tomu, že kombinace má význam v léčebném použití. V případě údajů o

léčebném účinku, pokud se vědecké zdůvodnění kombinace opírá o klinické hodnocení, musí zkoušky objasnit, zda očekávané účinky kombinace mohou být prokázány u zvířat, a musí být hodnocena alespoň významnost jakýchkoliv vedlejších účinků.

#### 4.2.2 Farmakokinetika

Farmakokinetikou se rozumí studie osudu léčivé látky a jejích metabolitů v organismu a zahrnuje studie absorpce, distribuce, metabolismu (biotransformace) a vylučování léčivé látky a jejích metabolitů.

Studie těchto různých fází se provede zejména pomocí fyzikálních, chemických nebo případně biologických metod a sledováním farmakodynamického působení samotné látky.

Informace o distribuci a eliminaci jsou nezbytné ve všech případech, ve kterých jsou takové údaje nepostradatelné pro stanovení dávkování u lidí, a v případě chemoterapeutických látek (antibiotik atd.) a látek, jejichž použití je založeno na jiných než jejich farmakodynamických účincích (např. čtená diagnostika).

*In vitro* studie mohou být také s výhodou provedeny s využitím lidského materiálu pro srovnání se zvířecím (vazba na bílkoviny, metabolismus, interakce mezi léčivými přípravky).

Farmakokinetické prostudování všech farmakologicky účinných látek je nezbytné. V případě nových kombinací známých látek, které byly prostudovány v souladu s ustanoveními této vyhlášky, nemusí být farmakokinetické studie vyžadovány, pokud zkoušky toxicity a klinické hodnocení odůvodní jejich vynechání.

Farmakokinetický program musí být navržen tak, aby umožnil srovnání a extrapolaci mezi použitými zvířecími modely a člověkem.

#### 4.2.3 Toxikologie

##### a) Toxicita po jednorázovém podání

Zkouškou toxicity po jednorázovém podání se rozumí kvalitativní a kvantitativní studie toxických reakcí, které mohou být důsledkem jednorázového podání léčivé látky nebo látek obsažených v přípravku, a to v poměru a fyzikálně-chemickém stavu, v jakém jsou přítomny ve skutečném přípravku. Zkouška toxicity po jednorázovém podání musí být provedena v souladu s příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou.

##### b) Toxicita po opakovaném podání

Zkoušky toxicity po opakovaném podání jsou určeny k odhalení jakýchkoliv fyziologických a/nebo anatomicko-patologických změn vyvolaných opakovaným podáním hodnocené léčivé látky nebo kombinace léčivých látek a ke stanovení, jak tyto změny souvisí s dávkováním.

Zpravidla se provádějí dvě zkoušky: jedna krátkodobá, trvající dva až čtyři týdny, druhá dlouhodobá. Trvání dlouhodobé zkoušky závisí na podmínkách klinického použití. Účelem této zkoušky je popsat potenciální nežádoucí účinky, jimž by měla být věnována pozornost při klinických studiích. Trvání zkoušky je stanoveno v příslušných pokynech zveřejněných agenturou.

##### c) Genotoxicita

Účelem studie mutagenního a klastogenního potenciálu je odhalit změny, které může látka způsobit v genetickém materiálu jedinců nebo buněk. Mutagenní látky mohou představovat ohrožení zdraví způsobené tím, že vystavení mutagenu přináší riziko vyvolání mutací zárodečných buněk s možností dědičných onemocnění a riziko somatických mutací, včetně takových, které vedou k rakovině. Tyto studie jsou povinné pro jakoukoliv novou látku.

##### d) Karcinogenita

Zpravidla jsou vyžadovány zkoušky k odhalení karcinogenních účinků:

1. Tyto studie se provádějí u každého přípravku, u něhož se očekává klinické používání po delší období pacientova života, buď kontinuálně nebo opakovaně s přestávkami.
2. Tyto studie jsou doporučeny u některých přípravků, pokud existuje pochybnost o jejich karcinogenním potenciálu, např. na základě přípravku téže skupiny nebo podobné struktury jako u přípravku se známými karcinogenními účinky nebo na základě důkazu ze studií toxicity po opakovaném podání.
3. Studie s nesporně genotoxickými sloučeninami nejsou nutné; o těchto sloučeninách se předpokládá, že se jedná u všech živočišných druhů o karcinogeny, které znamenají ohrožení pro člověka. Pokud je takový přípravek určen k chronickému podávání člověku, může být potřebná chronická studie, aby byly detekovány časné tumorigenní účinky.

e) Reprodukční a vývojová toxicita

Prostudování možného poškození samčí nebo samičí reprodukční funkce, stejně jako škodlivých účinků na potomstvo se musí provést vhodnými zkouškami. Tyto zkoušky zahrnují studie účinku na reprodukční funkci dospělých samců nebo samic, studie toxických a teratogenních účinků ve všech stádiích vývoje od početí po pohlavní zralost, stejně jako latentních účinků, byl-li hodnocený přípravek podáván březí samici. Vynechání těchto zkoušek musí být dostatečně odůvodněno. V závislosti na předpokládaném použití přípravku mohou být potřebné doplňující studie zaměřené na vývoj, v nichž je přípravek podáván potomkům.

Studie embryonální/fetální toxicity se zpravidla provádějí na dvou druzích savců, z nichž by jeden neměl být hlodavec. Peri- a postnatální studie se provedou alespoň na jednom druhu. Pokud je známo, že metabolismus přípravku je u určitého druhu podobný jako u člověka, je žádoucí zařadit tento druh. Je také žádoucí, aby jeden z druhů byl stejný jako ve studiích toxicity po opakovaném podání. Při stanovování plánu studie se vezme v úvahu stav vědeckého poznání v době předložení žádosti.

f) Místní snášenlivost

Účelem studií místní snášenlivosti je zjistit, zda jsou přípravky (jak léčivé, tak pomocné látky) snášeny na místech těla, která mohou přijít do styku s přípravkem v důsledku jeho podání při klinickém použití. Strategie zkoušení musí být taková, aby jakékoliv mechanické účinky podání nebo čistě fyzikálně-chemické působení přípravku mohly být odlišeny od toxických a farmakodynamických účinků.

Zkoušení místní snášenlivosti se provádí s přípravkem vyvinutým pro humánní použití, přičemž u kontrolní skupiny nebo skupin se použije vehikulum anebo pomocné látky. Je-li to potřebné, zahrnou se pozitivní kontroly za použití referenčních látek.

Plán zkoušek místní snášenlivosti (výběr druhu, trvání, četnost a cesta podání, dávky) závisí na problému, který má být prostudován, a na navržených podmínkách podání v klinickém použití. Pokud je to potřebné, vyhodnotí se reverzibilita místních poškození. Studie na zvířatech mohou být nahrazeny validovanými *in vitro* zkouškami za předpokladu, že výsledky zkoušek jsou srovnatelné kvality a využitelnosti pro účel hodnocení bezpečnosti.

U chemických látek používaných na kůži nebo sliznice (např. dermálně, rektálně, vaginálně) se vyhodnotí sensibilizační potenciál alespoň u jednoho ze současně dostupných testovacích systémů (test na morčatech nebo test na místních lymfatických uzlinách).

## 5. MODUL 5: ZPRÁVY O KLINICKÝCH STUDIÍCH

### 5.1 Formát a úprava

Modul 5 má tuto obecnou strukturu:

5.1.1 obsah zpráv o klinických studiích

5.1.2 tabulkový výčet klinických studií

5.1.3 zprávy o klinických studiích

*a) zprávy o biofarmaceutických studiích*

1. zprávy o studiích biologické dostupnosti

2. zprávy o studiích srovnávací biologické dostupnosti a bioekvivalence

3. zprávy o studiích korelace *in vitro* - *in vivo*

4. zprávy o bioanalytických a analytických metodách

*b) zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky využívajících lidských biomateriálů*

1. zprávy o studiích vazby na plazmatické bílkoviny

2. zprávy o studiích jaterního metabolismu a studiích interakcí

3. zprávy o studiích využívajících jiných lidských biomateriálů

*c) zprávy o farmakokinetických studiích u lidí*

1. zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u zdravých subjektů

2. zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u pacientů

3. zprávy o studiích vlivu vnitřních faktorů na farmakokinetiku

4. zprávy o studiích vlivu vnějších faktorů na farmakokinetiku

5. zprávy o studiích farmakokinetiky v populaci

*d) zprávy o farmakodynamických studiích u lidí*

1. zprávy o studiích farmakodynamiky a farmakokinetiky/ farmakodynamiky u zdravých subjektů

2. zprávy o studiích farmakodynamiky a farmakokinetiky/ farmakodynamiky u pacientů

*f) zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti*

1. zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace

2. zprávy o nekontrolovaných klinických studiích

3. zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie, včetně jakýchkoliv formálně integrovaných analýz, meta-analýz a překlenovacích analýz

4. jiné zprávy o studiích

*h) zprávy o poregistrační zkušenosti*

5.1.4 odkazy na literaturu

### 5.2 Obsah: základní zásady a požadavky

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům:

a) Klinické údaje, které se předkládají podle § 26 zákona o léčivech, musí umožnit vytvoření dostatečně odůvodněného a vědecky platného stanoviska o tom, zda přípravek splňuje kritéria pro udělení registrace. Základním požadavkem je předložení výsledků všech klinických hodnocení, jak příznivých, tak nepříznivých.

b) Klinickým hodnocením musí vždy předcházet dostatečné farmakologické a toxikologické zkoušky provedené na zvířatech v souladu s požadavky modulu 4 této přílohy. Klinická hodnocení se provádí v souladu s ustanoveními zákona a jeho prováděcích předpisů, která zajistí, že zkoušející se seznámí se závěry vyplývajícími

z farmakologických a toxikologických studií, žadatel poskytne zkoušejícímu alespoň soubor informací pro zkoušejícího, který obsahuje všechny důležité informace známe před zahájením klinického hodnocení, včetně chemických, farmaceutických a biologických údajů, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajů u zvířat a výsledků dřívějších klinických hodnocení s dostatečnými údaji pro odůvodnění povahy, rozsahu a trvání navrženého hodnocení, přičemž úplné farmakologické a toxikologické zprávy poskytne na vyžádání. Pro materiály lidského nebo zvířecího původu se využijí všechny dostupné prostředky k zajištění bezpečnosti s ohledem na přenos infekčních agens před zahájením hodnocení.

- c) Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby základní dokumenty ke klinickému hodnocení (včetně formulářů záznamů subjektů hodnocení) kromě lékařské dokumentace subjektů hodnocení byly uchovávány vlastníky údajů
- po dobu nejméně 15 let po dokončení nebo přerušení hodnocení,
  - nebo po dobu nejméně 2 let po udělení poslední registrace ve Společenství, pokud nejsou předloženy nebo není záměrem předložit žádné další žádosti o registraci ve Společenství,
  - nebo po dobu nejméně 2 let po formálním přerušení klinického vývoje hodnoceného přípravku.

Lékařská dokumentace subjektů hodnocení se uchovává v souladu s právními předpisy, a to po nejdelší dobu požadovanou vnitřními předpisy zdravotnického zařízení. Dokumentace však může být uchovávána i po delší dobu, jestliže to stanoví dohoda se zadavatelem či je to vyžadováno příslušnými orgány členského státu Společenství. Zadavatel je odpovědný za informování zdravotnického zařízení o tom, že dokumentace klinického hodnocení již nemusí být dále uchovávána.

Zadavatel nebo jiný vlastník údajů uchovává veškerou další dokumentaci týkající se hodnocení do té doby, dokud je přípravek registrován. Tato dokumentace zahrnuje: protokol včetně zdůvodnění, cílů, statistického plánu a metodologie hodnocení s podmínkami, za kterých je hodnocení prováděno a řízeno, a podrobností o hodnoceném přípravku, referenčním přípravku anebo použitém placebu; standardní operační postupy; veškerá písemná stanoviska k protokolu a postupům; soubor informací pro zkoušejícího; formuláře záznamů každého subjektu hodnocení; závěrečnou zprávu; osvědčení o auditu, pokud jsou k dispozici. Závěrečnou zprávu uchovává zadavatel nebo následný vlastník po dobu 5 let po skončení platnosti registrace přípravku.

Navíc pro hodnocení prováděná ve Společenství, držitel rozhodnutí o registraci musí učinit doplňující opatření pro archivaci dokumentace v souladu s ustanoveními zákona o léčivech, jeho prováděcích předpisů a pokyny Ústavu, Komise a agentury. Jakákoliv změna vlastnictví údajů musí být doložena. Všechny údaje a dokumenty musí být zpřístupněny na žádost Ústavu.

- d) Údaje o každém klinickém hodnocení, uvedené v následujících dokumentech, musí být natolik podrobné, aby umožnily vytvoření objektivního úsudku. Jde o tyto dokumenty:
- protokol včetně odůvodnění, cílů a statistického plánu a metodologie hodnocení s podmínkami, za kterých je prováděno a řízeno, a podrobností o použitém hodnoceném přípravku,
  - osvědčení o auditu, pokud jsou k dispozici,
  - seznam zkoušejících, přičemž u každého z nich musí být uvedeno jeho jméno, adresa, pracovní zařazení, kvalifikace a zastávané povinnosti při provádění klinického hodnocení, místo, kde bylo hodnocení provedeno, a souhrn informací o každém jednotlivém pacientovi, včetně formulářů záznamů každého subjektu hodnocení,

- závěrečná zpráva podepsaná zkoušejícím a u multicentrických hodnocení všemi zkoušejícími nebo hlavním zkoušejícím.
- e) Výše uvedené údaje o klinických hodnoceních se předloží Ústavu. Po dohodě s Ústavem však žadatel může část těchto informací vynechat. Úplná dokumentace se předloží neprodleně na vyžádání.

Zkoušející vyjádří ve svých závěrech k experimentálním výsledkům stanovisko k bezpečnosti přípravku za běžných podmínek použití, jeho snášenlivosti, účinnosti a jakékoliv účelné informace týkající se indikací, kontraindikací, dávkování a průměrného trvání léčby, stejně jako jakýchkoliv zvláštních opatření, která mají být přijata při léčbě, a klinických příznacích předávkování. Při sdělování výsledků multicentrické studie vyjádří hlavní zkoušející jménem všech zúčastněných pracovišť ve svých závěrech stanovisko k bezpečnosti a účinnosti hodnoceného přípravku.
- f) Klinická pozorování se shrnou pro každé hodnocení a uvede se
  1. počet a pohlaví léčených subjektů,
  2. výběr a věkové složení skupin hodnocených pacientů a srovnávací testy,
  3. počet pacientů vyřazených předčasně z hodnocení a důvody pro takové vyřazení,
  4. pokud byla kontrolovaná hodnocení provedena za výše uvedených podmínek, údaje o tom, zda kontrolní skupina
  - (3) nebyla vůbec léčena,
  - (4) dostávala placebo,
  - (5) dostávala jiný přípravek se známým účinkem,
  - (6) byla léčena jiným způsobem než pomocí přípravků,
  5. četnost pozorovaných nežádoucích účinků,
  6. podrobnosti o pacientech, kteří mohou být vystaveni zvýšenému riziku, např. starší lidé, děti, ženy během těhotenství nebo menstruace nebo pacienti, jejichž fyziologický nebo patologický stav vyžaduje zvláštní pozornost,
  7. parametry nebo kritéria hodnocení účinnosti a výsledky vztažené k těmto parametrům,
  8. statistické hodnocení výsledků, pokud je vyžadováno plánem hodnocení, včetně variability.
- g) Zkoušející dále vždy uvede svá pozorování o
  1. jakýchkoli příznacích návyku, závislosti nebo obtížného odvykání pacientů od přípravku,
  2. jakýchkoli pozorovaných interakcích s jinými současně podávanými přípravky,
  3. kritériích, na jejichž základě se vyloučí určití pacienti z hodnocení,
  4. všech úmrtích, která nastala během hodnocení nebo v období následného sledování.
- h) Údaje o nové kombinaci léčivých látek musí být totožné s těmi, které jsou požadovány pro nové přípravky, a musí prokázat bezpečnost a účinnost kombinace.
- i) Úplné nebo částečné vynechání údajů musí být vysvětleno. Pokud se v průběhu hodnocení vyskytnou neočekávané výsledky, musí být provedeny a vyhodnoceny další předklinické toxikologické a farmakologické zkoušky.
- j) Jestliže je přípravek určen pro dlouhodobé podávání, předloží se údaje o jakékoliv změně farmakologického účinku po opakovaném podání a také se stanoví dlouhodobé dávkování.



### **5.2.1 Zprávy o biofarmaceutických studiích**

Předloží se zprávy o studiích biologické dostupnosti, zprávy o studiích srovnávací biologické dostupnosti a bioekvivalence, zprávy o studiích korelace *in vivo* - *in vitro* a bioanalytické a analytické metody.

Navíc se provede hodnocení biologické dostupnosti, pokud je nezbytné prokázat bioekvivalenci pro přípravky uvedené v § 27 zákona o léčivech.

### **5.2.2 Zprávy o studiích farmakokinetiky využívajících lidských biomateriálů**

Pro účely této přílohy se lidskými biomateriály rozumí všechny bílkoviny, buňky, tkáně a příbuzné materiály pocházející z lidských zdrojů, které se použijí *in vitro* nebo *ex vivo* k hodnocení farmakokinetických vlastností léčivé látky. Předloží se zprávy o studiích vazby na plazmatické bílkoviny, studiích jaterního metabolismu a interakcí léčivé látky a studiích využívajících jiných lidských biomateriálů.

### **5.2.3 Zprávy o farmakokinetických studiích u lidí**

a) Musí být popsány následující farmakokinetické charakteristiky:

1. absorpce (rychlost a rozsah),
2. distribuce,
3. metabolismus,
4. vylučování.

Musí být popsány klinicky významné charakteristiky, včetně důsledků údajů o kinetice pro schémata dávkování zejména u rizikových pacientů, a rozdíly mezi člověkem a zvířecími druhy použitými v předklinických studiích.

Kromě standardních farmakokinetických studií s mnohonásobnými vzorky se mohou otázkami vlivu vnitřních a vnějších faktorů na variabilitu vztahu mezi dávkou a farmakokinetickou odezvou zabývat také analýzy farmakokinetiky v populaci založené na malém počtu vzorků získaných z klinických studií. Předloží se zprávy o studiích farmakokinetiky a počáteční snášenlivosti u zdravých subjektů a u pacientů, zprávy o studiích farmakokinetiky k hodnocení vlivu vnitřních a vnějších faktorů a zprávy o studiích farmakokinetiky v populaci.

b) Jestliže má být přípravek zpravidla podáván současně s dalšími přípravky, uvedou se údaje o zkouškách s kombinovaným podáním provedených za účelem prokázání možné změny farmakologického účinku. Musí být prostudovány farmakokinetické interakce mezi léčivou látkou a jinými přípravky nebo látkami.

### **5.2.4 Zprávy o farmakodynamických studiích u lidí**

a) Prokáže se farmakodynamický účinek vztažený k účinnosti, včetně

1. vztahu dávky a odpovědi a jeho časového průběhu,
2. zdůvodnění dávkování a podmínek podávání,
3. způsobu účinku, pokud je to možné.

Popíše se farmakodynamické působení, které se nevztahuje k účinnosti. Prokázání farmakodynamických účinků u lidí není samo o sobě dostačující ke zdůvodnění závěrů vztahujících se k jakémukoli potenciálnímu léčebnému účinku.

- b) Jestliže má být přípravek zpravidla podáván současně s dalšími přípravky, uvedou se údaje o zkouškách s kombinovaným podáním provedených za účelem prokázání možné změny farmakologického účinku. Musí být prostudovány farmakodynamické interakce mezi léčivou látkou a jinými přípravky nebo léčivými látkami.

### **5.2.5 Zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti**

#### **5.2.5.1 Zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace**

Obecně se klinická hodnocení provádí jako „kontrolovaná klinická hodnocení“ a pokud možno randomizovaně a případně proti placebo a proti zavedenému přípravku s prokázanou léčebnou hodnotou; jakékoliv jiné uspořádání musí být zdůvodněno. Kontrolní léčba se při hodnocení bude lišit případ od případu a bude též záviset na etických úvahách a terapeutické oblasti; v některých případech může být vhodnější porovnávat účinnost nového přípravku s účinností zavedeného přípravku s prokázanou léčebnou hodnotou spíše než s účinkem placebo.

- Pokud je to možné, a zejména při hodnoceních, při kterých nemůže být účinek přípravku objektivně měřen, musí být podniknuty kroky k vyloučení zkreslení, včetně využití postupů randomizace a zaslepení.
- Protokol hodnocení musí obsahovat důkladný popis použitých statistických metod, počet pacientů a důvody pro jejich zařazení (včetně výpočtů vypovídací síly hodnocení), hladinu významnosti, která má být použita, a popis statistické jednotky. Musí být doložena opatření přijatá k vyloučení zkreslení, zejména způsoby randomizace. Zahrnutí velkého počtu subjektů do hodnocení nesmí být považováno za dostatečnou náhradu řádně kontrolovaného hodnocení.

Údaje o bezpečnosti se přezkoumají s přihlédnutím k pokynům zveřejněným Komisí, se zvláštním zřetelem k příhodám, které vyústí do změn dávky nebo potřeby současného podávání dalších přípravků, k závažným nežádoucím příhodám, k příhodám vedoucím k vyloučení subjektu a smrti. Musí být identifikováni všichni pacienti nebo skupiny pacientů, kterým hrozí vyšší riziko, a zvláštní pozornost musí být věnována potenciálně zranitelným pacientům, např. dětem, těhotným ženám, slabým starším lidem, lidem s významnými anomáliemi metabolismu nebo vylučování, kteří mohou být přítomni v malých počtech. Popíše se dopad hodnocení bezpečnosti na možná použití přípravku.

#### **5.2.5.2 Zprávy o nekontrolovaných klinických studiích, zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie a další zprávy o klinických studiích** Předloží se uvedené zprávy.

### **5.2.6 Zprávy o poregistrační zkušenosti**

Pokud je již přípravek registrován ve třetích zemích, uvedou se informace týkající se nežádoucích účinků daného přípravku v těchto zemích a přípravků obsahujících stejnou léčivou látku nebo léčivé látky, pokud možno ve vztahu k výši spotřeby.

### **5.2.7 Formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech**

Pokud se podle příslušných pokynů agentury předkládají formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech, předloží se ve stejném pořadí jako zprávy o klinických studiích a označené identifikátorem studie.

## ČÁST II

### SPECIFICKÉ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE A POŽADAVKY

Některé přípravky vykazují natolik specifické vlastnosti, že je třeba veškeré požadavky na dokumentaci k žádosti o registraci stanovené v části I této přílohy přizpůsobit. V těchto zvláštních situacích musí žadatelé dodržovat odpovídající přizpůsobenou formu dokumentace.

#### 1. DOBŘE ZAVEDENÉ LÉČEBNÉ POUŽITÍ

Pro přípravky, jejichž léčivá látka nebo léčivé látky mají dobře zavedené léčebné použití s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti podle § 27 odst. 7 zákona o léčivech se použijí tato zvláštní pravidla. Žadatel předloží moduly 1, 2 a 3 popsané v části I této přílohy. V modulech 4 a 5 se doloží neklinické a klinické vlastnosti podrobnou vědeckou bibliografií. Dobře zavedené léčebné použití se doloží následujícími specifickými pravidly:

- a) faktory, které se musí vzít v úvahu při prokázání „dobře zavedeného léčebného použití“ složek přípravků, jsou:
  - doba, po kterou je látka používána,
  - kvantitativní aspekty používání látky,
  - stupeň vědeckého zájmu o používání látky (s ohlasem ve zveřejněné vědecké literatuře) a
  - soulad vědeckých hodnocení.

Pro prokázání dobře zavedeného léčebného použití různých látek a způsobů použití mohou být nezbytná různá časová období. V každém případě však doba požadovaná pro prokázání dobře zavedeného léčebného použití složky přípravku a způsobu jejího použití nesmí být kratší než 10 let od prvního systematického a dokumentovaného použití dané látky jako přípravku ve Společenství. Pravidla pro dobře zavedené léčebné použití lze využít pouze pro takové léčebné použití látky, které splňuje zásady uvedené v tomto písmenu;
- b) dokumentace předložená žadatelem by měla pokrýt všechny aspekty hodnocení bezpečnosti a/nebo účinnosti a musí obsahovat přehled příslušné literatury, včetně podrobného popisu postupu použitého při vyhledávání údajů a v případě, že v přehledu nejsou uvedeny všechny nalezené zdroje informací, pak i postupu zvoleného k jejich výběru a odůvodnění jejich zařazení. Přitom se přihlédne ke studiím před uvedením na trh a studiím po uvedení na trh a ke zveřejněné vědecké literatuře týkající se zkušeností ve formě epidemiologických studií a zejména srovnávacích epidemiologických studií. Předkládá se veškerá dokumentace, jak příznivá, tak nepříznivá. S ohledem na ustanovení o dobře zavedeném léčebném použití je zejména nutné vysvětlit, že jako platný důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku mohou kromě bibliografických údajů ze zkoušek a hodnocení sloužit i další bibliografické údaje (studie po uvedení na trh, epidemiologické studie atd.), pokud je v žádosti uspokojivě vysvětleno a odůvodněno jejich použití. Dále by měl být doložen vztah přípravku k přípravkům zmiňovaným v literárních přehledech;
- c) zvláštní pozornost musí být věnována jakýmkoliv chybějícím údajům a v neklinickém a klinickém přehledu musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti a/nebo účinnosti, přestože některé studie chybí;
- d) v neklinickém a klinickém přehledu musí být vysvětlena relevance všech předložených údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku, který má být uveden na trh. Musí být rozhodnuto, zda může být posuzovaný přípravek považován za podobný přípravku, kterému bude udělena registrace i přes existující rozdíly;

- e) zkušenosti po uvedení na trh s jinými přípravky, které obsahují stejné složky, jsou zvláště důležité a žadatelé by na ně měli klást zvláštní důraz.

## **2. GENERICKÉ PŘÍPRAVKY**

Žádosti založené na § 27 odst. 1 zákona o léčivech musí obsahovat údaje popsané v modulech 1, 2 a 3 části I této přílohy společně s údaji prokazujícími biologickou dostupnost a bioekvivalenci s původním přípravkem za předpokladu, že původní přípravek není biologickým léčivým přípravkem (bod 4).

U těchto přípravků jsou neklinické a klinické přehledy a souhrny zejména zaměřeny na tyto prvky:

- 2.1 opodstatnění nepředložení předklinických zkoušek a klinických hodnocení,
- 2.2 souhrn nečistot přítomných v šaržích léčivé látky či léčivých látek, stejně jako konečného přípravku (a případně příslušných rozkladných produktů vznikajících během skladování), jak je navrženo pro přípravek určený na trh, společně s hodnocením těchto nečistot,
- 2.3 hodnocení studií bioekvivalence nebo odůvodnění, proč nebyly studie provedeny s ohledem na související pokyny agentury k hodnocení biologické dostupnosti a bioekvivalence,
- 2.4 aktualizovaný seznam zveřejněné literatury týkající se látky a předložené žádosti. Pro tento účel je přijatelný odkaz na články publikované v časopisech s odborným posouzením,
- 2.5 každé tvrzení v souhrnu údajů o přípravku, které není známé nebo odvoditelné z vlastností původního přípravku a/nebo jeho terapeutické skupiny, by mělo být probráno v neklinických a klinických přehledech a souhrnech a doloženo zveřejněnou literaturou a/nebo doplňujícími studiemi,
- 2.6 případně by měl žadatel k prokázání podobnosti předložit doplňující údaje dokládající ekvivalenci vlastností různých solí, esterů, izomerů nebo derivátů registrované léčivé látky ve vztahu k bezpečnosti a účinnosti.

## **3. DOPLŇUJÍCÍ ÚDAJE POŽADOVANÉ VE SPECIFICKÝCH SITUACÍCH**

Pokud léčivá látka v generickém přípravku obsahuje stejnou terapeuticky účinnou složku jako původní registrovaný přípravek ve spojení s odlišnou solí/komplexe esterů/derivátem/izomerem, musí být doloženo, že u složky nedochází k takové změně farmakokinetiky, farmakodynamiky a/nebo toxicity, která by mohla změnit profil bezpečnost/účinnost. Pokud ke změně profilu bezpečnost/účinnost dochází, považuje se toto spojení za novou léčivou látku.

Pokud je nově registrovaný přípravek určen pro odlišné léčebné použití než původní registrovaný přípravek nebo je předložen v odlišné lékové formě nebo má být podáván odlišnou cestou, v odlišných dávkách či s odlišným dávkováním, musí být předloženy výsledky odpovídajících toxikologických a farmakologických zkoušek anebo klinických hodnocení.

## **4. PODOBNÉ BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

Pokud údaje požadované podle ustanovení § 27 odst. 5 zákona o léčivech neumožňují důkaz podobné povahy dvou biologických léčivých přípravků, musí být předloženy doplňující údaje, zejména toxikologický a klinický profil.

Pokud žadatel předloží po uplynutí období ochrany údajů k registraci biologický léčivý přípravek, jak je definovaný v části I bodě 3.2 této přílohy, s odkazem na původní přípravek registrovaný ve Společenství, použije se tento postup:

- 3 údaje, které mají být předloženy nesmí být omezeny na moduly 1, 2 a 3 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplněné údaji o bioekvivalenci a biologické dostupnosti.

Druh a množství doplňujících údajů, které je třeba předložit, musí být v souladu s příslušnými kritérii stanovenými jiným právním předpisem<sup>4)</sup> a souvisejícími pokyny Komise, agentury a upřesňujícími pokyny Ústavu.

Obecné postupy, které se mají použít, jsou předmětem pokynu zveřejněného agenturou, který zohledňuje vlastnosti daných biologických léčivých přípravků. V případě, že původní registrovaný přípravek má více než jednu indikaci, musí být účinnost a bezpečnost přípravku, deklarovaného jako podobný, odůvodněna nebo případně prokázána odděleně pro každou deklarovanou indikaci.

## **5. PŘÍPRAVKY S FIXNÍ KOMBINACÍ**

Žádosti založené na § 27 odst. 8 zákona o léčivech se týkají nových přípravků, které sestávají alespoň ze dvou léčivých látek, jež nebyly dříve ve Společenství jako přípravek s fixní kombinací.

Při takových žádostech se předloží úplná dokumentace (moduly 1 až 5) pro přípravek s fixní kombinací. Důraz se klade především doložení klinické výhodnosti přípravku s fixní kombinací nad monoterapií jednotlivými komponentami. V případě potřeby se předloží informace o místech výroby a hodnocení bezpečnosti vzhledem k cizím agens.

## **6. DOKUMENTACE PŘEDKLÁDANÁ S ŽÁDOSTMI ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

Pokud v souladu s ustanovením § 32 odst. 3 zákona o léčivech žadatel prokáže, že není schopen poskytnout úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti za běžných podmínek použití, protože

- indikace, pro něž je daný přípravek určen, se vyskytují tak zřídka, že nelze od žadatele oprávněně očekávat, že poskytne úplný důkaz, nebo
- za současného stavu vědeckého poznání nemohou být úplné informace poskytnuty, nebo
- shromažďování takových informací by bylo v rozporu s obecně přijatými zásadami lékařské etiky,

může být registrace udělena s určitými specifickými podmínkami.

Tyto podmínky mohou zahrnovat následující:

- žadatel ukončí ve lhůtě určené Ústavem vymezený program studií, jehož výsledky vytvoří základ pro přehodnocení profilu prospěšnost/riziko,
- daný přípravek smí být vydáván pouze na lékařský předpis a může být v určitých případech podáván jen za přísného lékařského dozoru, případně v nemocnici, a u radiofarmak k tomu oprávněnou osobou,
- příbalová informace a jakékoliv lékařské informace upozorní praktického lékaře na skutečnost, že údaje dostupné pro daný přípravek jsou zatím v určitých vymezených ohledech nedostatečné.

## **7. KOMBINOVANÉ ŽÁDOSTI O REGISTRACI**

Kombinovanými žádostmi o registraci se rozumí žádosti o registraci předkládané s dokumentací, jejíž modul 4 anebo 5 sestává z kombinace zpráv o neklinických anebo klinických studiích provedených žadatelem a z bibliografických odkazů. Všechny ostatní moduly jsou v souladu se strukturou popsanou v části I této přílohy. Vhodnost formátu dokumentace posoudí v jednotlivých případech Ústav.

## ČÁST III ZVLÁŠTNÍ PŘÍPRAVKY

V této části jsou stanoveny specifické požadavky ve vztahu k povaze určitých přípravků.

### 1. BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

#### 1.1 Přípravky pocházející z plazmy

U přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy mohou být odchýlně od ustanovení modulu 3 požadavky na dokumentaci k výchozím materiálům získaným z lidské krve nebo plazmy uvedené v „Informacích týkajících se výchozích materiálů a surovin“ nahrazeny základním dokumentem o plazmě (plasma master file), který může mít vystaven certifikát podle této části.

##### a) Z á s a d y

Pro účely této přílohy:

- základním dokumentem o plazmě se rozumí samostatný dokument oddělený od registrační dokumentace, který poskytuje veškeré podrobné informace o vlastnostech veškeré lidské plazmy použité jako výchozí materiál anebo surovina pro výrobu subfrakcí nebo mezioperačních frakcí, složek pomocných látek a léčivé látky nebo léčivých látek, které jsou součástí léčivých přípravků nebo zdravotnických prostředků;
- každé zařízení pro frakcionaci/zpracování lidské plazmy připraví a udržuje aktualizovaný soubor příslušných podrobných informací uvedených v základním dokumentu o plazmě;
- základní dokument o plazmě předloží žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci agentuře nebo Ústavu. Není-li žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci totožný s držitelem základního dokumentu o plazmě, zajistí, aby mu byl základní dokument o plazmě zpřístupněn za účelem předložení Ústavu. V případech podle druhé odrážky písmene c), nejde-li o specifický případ podle poslední odrážky téhož písmene, Ústav vyčká s rozhodnutím o žádosti, až agentura vydá certifikát;
- každá registrační dokumentace obsahující složku pocházející z lidské plazmy se musí odkázat na základní dokument o plazmě odpovídající plazmě použité jako výchozí materiál nebo surovina.

##### b) O b s a h

Základní dokument o plazmě musí obsahovat informace o plazmě použité jako výchozí materiál nebo surovina, zejména:

#### 1. Původ plazmy

- Informace o střediskách nebo zařízeních, v nichž se provádí odběr krve/plazmy, včetně inspekci a schválení a epidemiologických údajů o infekcích přenosných krví.
- Informace o střediskách nebo zařízeních, v nichž se provádí zkoušení odběrů a směsí plazmy, včetně informací o inspekcích a schválení.
- Kritéria pro výběr a vyloučení dárců krve/plazmy.
- Zavedený systém, který umožňuje sledovat cestu každého odběru od zařízení pro odběr krve/plazmy až ke konečným přípravkům a naopak.

#### 2. Jakost a bezpečnost plazmy

- Soulad s monografiemi Evropského lékopisu.

- Zkoušení odběrů krve/plazmy a směsí na přítomnost infekčních agens, včetně informací o zkušebních metodách a v případě směsí plazmy údaje o validaci použitých zkoušek.
  - Technické charakteristiky vaků pro odběr krve a plazmy, včetně informací o použitých antikoagulačních roztocích.
  - Podmínky skladování a přepravy plazmy.
  - Postupy pro karanténní sklad a/nebo dobu karantény.
  - Charakterizace směsí plazmy.
3. Systém zavedený mezi výrobcem přípravku pocházejícího z plazmy anebo jednotkou, která zpracovává nebo frakcionuje plazmu, na jedné straně a středisky nebo zařízeními, které odebírají a zkoušejí krev/plazmu, na druhé straně, definující podmínky jejich spolupráce a schválené specifikace.
- Dále musí základní dokument o plazmě obsahovat seznam přípravků, pro které platí, ať jsou registrované nebo jsou v registračním řízení, včetně hodnocených přípravků.
- c) **Hodnocení a certifikace**
- U dosud neregistrovaných přípravků předloží žadatel o registraci Ústavu úplnou dokumentaci s přiloženým odděleným základním dokumentem o plazmě, pokud již tento dokument neexistuje.
  - Základní dokument o plazmě je předmětem vědeckého a technického hodnocení, které provede agentura. Výsledkem pozitivního hodnocení je certifikát shody základního dokumentu o plazmě s právními předpisy Společenství, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Vydaný certifikát je použitelný v celém Společenství.
  - Základní dokument o plazmě musí být vždy po roce aktualizován a nově certifikován.
  - Změny následně provedené v základním dokumentu o plazmě musí být hodnoceny podle podmínek a postupem stanoveným příslušným předpisem Společenství<sup>12)</sup> o posuzování změn registrace.
  - Při hodnocení přípravku Ústav přihlédne k certifikátu, obnovenému certifikátu nebo změně základního dokumentu o plazmě pro daný přípravek nebo dané přípravky.
  - Odchylně od ustanovení druhé odrážky tohoto písmene v případech, kdy základní dokument o plazmě se týká pouze přípravků pocházejících z krve nebo plazmy, jejichž registrace je omezena na Českou republiku, vědecké a technické hodnocení daného základního dokumentu o plazmě provede Ústav.

## 1.2 Vakcíny

U humánních vakcín, je-li využit systém základního dokumentu o antigenu vakcíny (vaccine antigen master file), se odchylně od ustanovení pro léčivou látku nebo léčivé látky v modulu 3 použijí následující požadavky.

Dokumentace k žádosti o registraci vakcíny, kromě vakcíny proti lidské chřipce, musí obsahovat základní dokument o antigenu vakcíny pro každý antigen vakcíny, který je léčivou látkou této vakcíny.

<sup>12)</sup> Nařízení Komise (ES) č. 1085/2003 týkající se posuzování změn registrace spadající do oblasti působnosti nařízení Rady (EHS) č. 2309/93.

**a) Z á s a d y**

Pro účely této přílohy:

- základním dokumentem o antigenu vakcíny se rozumí samostatná část dokumentace k žádosti o registraci vakcíny, která obsahuje veškeré důležité biologické, farmaceutické a chemické údaje ke každé z léčivých látek, jež jsou součástí této vakcíny. Samostatná část může být společná pro jednu nebo více monovalentních anebo kombinovaných vakcín předložených tímtež žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci;
- vakcína může obsahovat jeden nebo více odlišných antigenů vakcíny. Každý antigen obsažený ve vakcíně se považuje za léčivou látku;
- kombinovaná vakcína obsahuje alespoň dva odlišné antigeny vakcíny, které mají vyvolat ochranu vůči jedné nebo více infekčním nemocem;
- monovalentní vakcína je vakcína, která obsahuje jeden antigen vakcíny, jenž má vyvolat ochranu vůči jedné infekční nemoci.

**b) O b s a h**

Základní dokument o antigenu vakcíny musí obsahovat následující informace vyňaté z příslušné části (Léčivá látka) modulu 3 pro údaje o jakosti, jak je popsáno v části I této přílohy:

Léčivá látka

1. Obecné informace, včetně souladu s příslušnou monografií nebo monografiemi Evropského lékopisu.
2. Informace o výrobě léčivé látky: zde musí být zahrnut výrobní proces, informace o výchozích materiálech a surovinách, specifická opatření pro hodnocení bezpečnosti vůči TSE a cizím agens, stejně jako výrobní zařízení a vybavení.
3. Charakterizace léčivé látky.
4. Kontrola jakosti léčivé látky.
5. Referenční standardy a materiály.
6. Vnitřní obal léčivé látky a systém jeho uzavření.
7. Stabilita léčivé látky.

**c) H o d n o c e n í a c e r t i f i k a c e**

- U nových vakcín, které obsahují nový antigen vakcíny, předloží žadatel Ústavu úplnou dokumentaci k žádosti o registraci, včetně všech základních dokumentů o antigenu vakcíny odpovídajících každému jednotlivému antigenu vakcíny, který je součástí nové vakcíny, pokud již základní dokument pro jednotlivý antigen vakcíny neexistuje. Vědecké a technické hodnocení každého základního dokumentu o antigenu vakcíny provede agentura. Výsledkem pozitivního hodnocení je certifikát shody s právními předpisy Společenství pro každý základní dokument o antigenu vakcíny, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Certifikát je použitelný v celém Společenství.
- Ustanovení první odrážky se použijí i pro každou vakcínu, která sestává z nové kombinace antigenů vakcíny, bez ohledu na to, zda je nebo není jeden nebo více těchto antigenů vakcíny součástí vakcín již registrovaných ve Společenství.
- Změny obsahu základního dokumentu o antigenu vakcíny registrované ve Společenství podléhají vědeckému a technickému hodnocení prováděnému agenturou podle postupu stanoveného příslušným předpisem Společenství<sup>2)</sup>. V případě pozitivního hodnocení vydá agentura certifikát shody základního dokumentu o antigenu vakcíny s právními předpisy Společenství. Certifikát je použitelný v celém Společenství.



- Odchylně od ustanovení první až třetí odrážky tohoto bodu (hodnocení a certifikace) v případech, kdy základní dokument o antigenu vakcíny se týká pouze vakcíny, jejíž registrace nebyla či nebude udělena postupem Společenství, a za předpokladu, že registrovaná vakcína obsahuje antigeny vakcíny, které nebyly hodnoceny postupem Společenství, vědecké a technické hodnocení daného základního dokumentu o antigenu vakcíny a jeho následné změny provede Ústav.
- Při hodnocení přípravku Ústav přihlédne k certifikátu, obnovenému certifikátu nebo změně základního dokumentu o antigenu vakcíny pro daný přípravek nebo dané přípravky.

## 2. RADIOFARMAKA A PREKURZORY

### 2.1 Radiofarmaka

Pro účely této kapitoly se s žádostmi podle § 25 odst. 3 zákona o léčivech předloží úplná dokumentace, která musí obsahovat následující specifické podrobnosti:

#### *Modul 3*

- a) V souvislosti s kitem pro radiofarmaka, který má být radioaktivně značen po dodání výrobcem, se považuje za léčivou látku ta složka, která je určena jako nosič nebo k vazbě radionuklidu. Popis způsobu výroby kitu pro radiofarmaka zahrnuje též podrobnosti o výrobě kitu a podrobnosti o jeho doporučeném konečném zpracování na radioaktivní přípravek. Nezbytné specifikace radionuklidu se případně popíší podle obecné nebo specifické monografie Evropského lékopisu. Dále se uvedou všechny sloučeniny podstatné pro radioaktivní značení. Popíše se také struktura radioaktivně značené sloučeniny.  
U radionuklidů se vysvětlí příslušné jaderné reakce.  
U generátoru se považují za léčivé látky jak mateřský, tak dceřinný radionuklid. Uvede se obecný popis systému společně s podrobným popisem složek, které mohou ovlivnit složení nebo jakost přípravku s dceřinným radionuklidem, a dále kvalitativní a kvantitativní údaje o eluátu nebo sublimátu.
- b) Uvedou se podrobnosti o povaze radionuklidu, totožnost izotopu, pravděpodobné nečistoty, nosič, celková a měrná aktivita.
- c) Mezi výchozí materiály patří ozařované terče.
- d) Uvedou se úvahy o chemické/radiochemické čistotě a jejím vztahu k biodistribuci.
- e) Popíše se radionuklidová čistota, radiochemická čistota a měrná aktivita.
- f) U generátorů jsou požadovány podrobnosti o zkoušení mateřského a dceřinného radionuklidu. Pro eluáty generátoru musí být předloženy zkoušky pro mateřské radionuklidy a pro další složky generátorového systému.
- g) Požadavek, aby byl obsah léčivých látek vyjadřován hmotností účinných částí, platí pouze pro kity pro radiofarmaka. Pro radionuklidy se vyjadřuje radioaktivita v jednotkách becquerel k danému datu a případně času s odkazem na časové pásmo. Uvede se typ záření.
- h) U kitů musí specifikace konečného přípravku obsahovat zkoušky ověření radioaktivního značení. Zahrnou se vhodné kontroly radiochemické a radionuklidové čistoty radioaktivně značené sloučeniny. Uvede se a stanoví se obsah jakéhokoliv materiálu podstatného pro radioaktivní značení.
- i) Uvede se informace o stabilitě u radionuklidových generátorů, kitů pro radionuklidy a radioaktivně značených přípravků. Doloží se stabilita radiofarmak ve vícedávkových lahvičkách během používání.

**Modul 4**

Vezme se v úvahu, že toxicita může být spojena s radiační dávkou. V diagnostice jde o následek použití radiofarmak; při léčbě jde o žádoucí vlastnost. Hodnocení bezpečnosti a účinnosti radiofarmak musí zohlednit požadavky na přípravky a aspekty radiační dosimetrie. Doloží se orgánová/tkáňová expozice radiaci. Odhady absorbované radiační dávky se vypočtou podle definovaného, mezinárodně uznávaného systému podle příslušné cesty podání.

**Modul 5**

Předloží se výsledky klinických hodnocení, pokud přichází v úvahu; jestliže výsledky nejsou předloženy, uvede se odůvodnění v klinických souhrnech.

**2.2 Prekurzory radiofarmak pro účely radioaktivního značení**

Ve specifickém případě prekursoru radiofarmak určeného výhradně pro účely radioaktivního značení je primárním cílem předložit informace, které zohlední možné důsledky nízké účinnosti radioaktivního značení nebo *in vivo* rozkladu radioaktivně značeného produktu, tj. otázky týkající se účinku volného radionuklidu u pacienta. Dále se vždy předloží příslušné informace týkající se bezpečnosti při práci, tj. expozice/vystavení radiaci nemocničního personálu a životního prostředí. Zejména se předloží následující informace, jsou-li uplatnitelné:

**Modul 3**

Ustavení modulu 3 platí při registraci prekursoru radiofarmak tak, jak je uvedeno výše [bod 2.1 písm. a) až i)], jsou-li uplatnitelná.

**Modul 4**

Pokud jde o toxicitu po jednorázovém podání a po opakovaném podání, předloží se výsledky studií provedených v souladu s požadavky správné laboratorní praxe, pokud není odůvodněno jinak.

Studie mutagenity radionuklidu nejsou v tomto zvláštním případě považovány za užitečné.

Předloží se informace týkající se chemické toxicity a biodistribuce příslušného „studeného“ nuklidu.

**Modul 5**

Klinické informace získané ze studií s použitím prekursoru samotného nejsou považovány ve specifickém případě prekursoru radiofarmak určeného výhradně pro účely radioaktivního značení za relevantní.

Předloží se však informace prokazující klinickou prospěšnost prekursoru radiofarmak po připojení na příslušnou molekulu nosiče.

**3. HOMEOPATICKÉ PŘÍPRAVKY**

Tento oddíl stanoví specifická ustanovení pro použití modulů 3 a 4 pro homeopatické přípravky, jak jsou definovány v § 2 odst. 2 písm. g) zákona o léčivech.

**Modul 3**

Ustanovení modulu 3 se použijí pro dokumenty předložené při zjednodušeném postupu registrace homeopatických přípravků s následujícími modifikacemi.

a) Názvosloví

Latinský název homeopatické základní látky popsany v dokumentaci předložené s žádostí o registraci musí být v souladu s latinským názvem v Evropském lékopisu; neexistuje-li v něm tento název, v lékopisu členského státu. Případně se poskytne tradiční název nebo tradiční názvy používané v ostatních členských státech.

b) **Kontrola výchozích materiálů**

Údaje a dokumentace k výchozím materiálům, tj. všem použitým materiálům včetně surovin a meziproduktů až do konečného ředění, zpracovaného do konečného přípravku, které jsou předkládány s žádostí, musí být doplněny dalšími údaji o homeopatické základní látce.

Obecné požadavky na jakost se použijí pro veškeré výchozí materiály a suroviny, stejně jako mezistupně výrobního procesu až do konečného ředění, které je zpracováno do konečného přípravku. Je-li to možné, požaduje se začlenění stanovení obsahu, pokud jsou přítomné toxické látky a pokud nelze jakost kontrolovat v konečném ředění kvůli jeho vysokému stupni. Každý krok výrobního procesu od výchozích materiálů po konečné ředění, které je zpracováno do konečného přípravku, musí být plně popsán.

V případě, že je zahrnuto ředění, musí být tyto kroky ředění provedeny podle homeopatických výrobních postupů stanovených v příslušné monografii Evropského lékopisu nebo, neexistuje-li, lékopisu členského státu.

c) **Kontrolní zkoušky konečného přípravku**

Obecné požadavky na jakost se použijí pro homeopatické konečné přípravky, jakákoliv výjimka musí být žadatelem řádně odůvodněna.

Musí být stanovena totožnost a obsah všech toxikologicky významných složek. Lze-li odůvodnit, že identifikace anebo stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek nejsou možné, např. kvůli jejich zředění v konečném přípravku, prokáže se jakost kompletní validací výrobního procesu a procesu ředění.

d) **Zkoušky stability**

Musí být doložena stabilita konečného přípravku. Údaje o stabilitě homeopatických základních látek jsou obecně přenosné pro ředění/triturace z nich získané. Pokud není možná identifikace nebo stanovení obsahu léčivé látky pro vysoký stupeň ředění, mohou být vzaty v úvahu údaje o stabilitě lékové formy.

#### **Modul 4**

Ustanovení modulu 4 se použijí při zjednodušeném postupu registrace homeopatických přípravků s následujícím upřesněním. Jakákoliv chybějící informace musí být odůvodněna, např. musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti, přestože některé studie chybí.

### **4. ROSTLINNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

S žádostmi pro rostlinné léčivé přípravky se předloží úplná dokumentace, v níž musí být zahrnuty následující specifické podrobnosti:

#### **Modul 3**

Při registraci rostlinného léčivého přípravku se použijí ustanovení modulu 3, včetně souladu s monografií nebo monografiemi Evropského lékopisu. Vezme se v úvahu stav vědeckých znalostí v době, kdy je žádost předložena. Zváží se následující aspekty specifické pro rostlinné léčivé přípravky:

#### **1. Rostlinné látky a rostlinné přípravky**

Pro účely této přílohy se pojmy „rostlinné látky a rostlinné přípravky“ považují za rovnocenné pojmům „rostlinné drogy a přípravky z rostlinných drog“, jak jsou definovány v Evropském lékopisu.

S ohledem na názvosloví rostlinné látky se uvede binomický vědecký název rostliny (rod, druh, odrůda a autor) a případně chemotyp, části rostlin, definice rostlinné látky, ostatní názvy (synonyma uvedená v jiných lékopisech) a laboratorní kód.

S ohledem na názvosloví rostlinného přípravku se uvede binomický vědecký název rostliny (rod, druh, odrůda a autor) a případně chemotyp, části rostlin, definice rostlinného přípravku, poměr rostlinné látky a rostlinného přípravku, rozpouštědlo nebo rozpouštědla k extrakci, ostatní názvy (synonyma uvedená v jiných lékopisech) a laboratorní kód.

K dokumentaci oddílu o struktuře rostlinné látky nebo rostlinných látek a případně rostlinného přípravku nebo rostlinných přípravků se uvede fyzikální forma, popis složek se známou léčebnou účinností nebo markerů (molekulární vzorec, relativní molekulová hmotnost, strukturní vzorec, včetně relativní a absolutní stereochemie), stejně jako dalších složek.

K dokumentaci oddílu o výrobci rostlinné látky se uvede jméno, adresa a odpovědnost každého dodavatele, včetně smluvních, a každé navržené místo výroby nebo zařízení, začleněné do pěstování/sběru a zkoušení rostlinné látky, přichází-li v úvahu.

K dokumentaci oddílu o výrobě rostlinného přípravku se uvede jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce, včetně smluvních, a každé navržené místo výroby nebo zařízení, začleněné do výroby a zkoušení rostlinného přípravku, přichází-li v úvahu.

S ohledem na popis výrobního procesu a jeho kontrol pro rostlinnou látku se předloží informace přiměřeně popisující pěstování a sběr rostliny, včetně geografického zdroje léčivé rostliny a kultivace, sklizně, sušení a skladovacích podmínek.

S ohledem na popis výrobního procesu a jeho kontrol pro rostlinný přípravek se předloží informace přiměřeně popisující výrobní proces rostlinného přípravku, včetně popisu zpracování, rozpouštědel a činidel, purifikačních stupňů a standardizace.

S ohledem na vývoj výrobního procesu se předloží stručný souhrn popisující vývoj rostlinné látky nebo rostlinných látek a případně rostlinného přípravku nebo rostlinných přípravků s přihlédnutím k navržené cestě podání a navrženému použití. Případně se uvedou výsledky srovnání fytochemického složení rostlinné látky nebo rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků použitých v podpůrných bibliografických podkladech se složením rostlinné látky nebo rostlinných látek a případně rostlinného přípravku nebo rostlinných přípravků obsažených jako léčivá látka nebo léčivé látky v rostlinném léčivém přípravku, který je předmětem žádosti.

S ohledem na vyjasnění struktury a dalších vlastností rostlinné látky se uvedou informace o botanické, makroskopické, mikroskopické a fytochemické charakterizaci a v případě potřeby o biologické účinnosti.

S ohledem na vyjasnění struktury a dalších vlastností rostlinného přípravku se uvedou informace o fytochemické a fyzikálně-chemické charakterizaci a v případě potřeby o biologické účinnosti.

Předloží se specifikace pro rostlinnou látku nebo rostlinné látky a případně rostlinný přípravek nebo rostlinné přípravky.

Předloží se analytické metody použité pro zkoušení rostlinné látky nebo rostlinných látek a případně rostlinného přípravku nebo rostlinných přípravků.

S ohledem na validaci analytických metod se předloží informace o analytické validaci, včetně experimentálních údajů pro analytické metody použité pro zkoušení rostlinné látky nebo rostlinných látek a případně rostlinného přípravku nebo rostlinných přípravků.

S ohledem na analýzy šarží se předloží popis šarží a výsledky analýz šarží pro rostlinnou látku nebo rostlinné látky a případně rostlinný přípravek nebo rostlinné přípravky, včetně látek uvedených v lékopisu.

Uvede se odůvodnění specifikací rostlinné látky nebo rostlinných látek a případně rostlinného přípravku nebo rostlinných přípravků.

Předloží se informace o referenčních standardech nebo referenčních materiálech použitých pro zkoušení rostlinné látky nebo rostlinných látek a případně rostlinného přípravku nebo rostlinných přípravků.

Pokud je rostlinná látka nebo rostlinný přípravek předmětem monografie, může žadatel požádat o certifikát shody udělovaný Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv.

## 2. Rostlinné léčivé přípravky

S ohledem na vývoj složení se předloží stručný souhrn popisující vývoj rostlinného léčivého přípravku, přičemž se přihlédne k navržené cestě podání a navrženému použití. Případně se uvedou výsledky srovnání fytochemického složení přípravků použitých v podpůrných bibliografických podkladech se složením rostlinného léčivého přípravku, který je předmětem žádosti.

## 5. PŘÍPRAVKY PRO VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ

- V případě přípravku pro vzácná onemocnění podle předpisu Společenství<sup>13)</sup> se mohou použít obecná ustanovení části II bodu 6 (výjimečné okolnosti). Žadatel pak musí odůvodnit v neklinických a klinických souhrnech důvody, pro které není možné poskytnout úplné informace, a předložit odůvodnění poměru prospěšnost/riziko daného přípravku pro vzácná onemocnění.
- Pokud se žadatel o registraci přípravku pro vzácná onemocnění odvolává na ustanovení § 27 odst. 7 zákona o léčivech a části II bodu 1 této přílohy (dobře zavedené léčebné použití), může se systematické a dokumentované použití dané látky výjimečně odkázat na použití této látky podle § 8 odst. 3 zákona o léčivech.

## ČÁST IV PŘÍPRAVKY PRO MODERNÍ TERAPII

Přípravky pro moderní terapii jsou založeny na výrobních procesech zaměřených na různé biomolekuly, jež jsou výsledkem genových přenosů, anebo na buňkách biologicky modifikovaných za terapeutickým účelem, které slouží jako léčivé látky nebo jejich složky.

Pro takové přípravky musí dokumentace předložená s žádostí o registraci splnit požadavky na formát popsané v části I této přílohy.

Použijí se moduly 1 až 5. V případě záměrného uvolnění geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí je třeba věnovat pozornost setrvávání geneticky modifikovaného organismu u příjemce a možnou replikaci anebo modifikaci geneticky modifikovaného organismu po jeho uvolnění do životního prostředí. Informace týkající se rizika pro životní prostředí se uvedou v příloze k modulu 1.

<sup>13)</sup> Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění.

## 1. PŘÍPRAVKY PRO GENOVOU TERAPII (LIDSKÉ A XENOGENNÍ)

Pro účely této přílohy se přípravkem pro genovou terapii rozumí přípravek získaný souborem výrobních postupů (prováděných buď *in vivo* nebo *ex vivo*) cílených na přenos profylaktického, diagnostického nebo terapeutického genu (tj. úsek nukleové kyseliny) do lidských nebo zvířecích buněk a jeho následná exprese *in vivo*. Genový přenos zahrnuje expresní systém obsažený v přenašeči neboli vektoru, který může být virového stejně jako nevirového původu. Vektor může být také vnesen do lidské nebo zvířecí buňky.

### 1.1 Rozmanitost přípravků pro genovou terapii

#### a) Přípravky pro genovou terapii založené na allogenních nebo xenogenních buňkách

Vektor je předem připravený a skladovaný před svým přenosem do hostitelských buněk. Buňky jsou získány předem a mohou být zpracovány jako buněčná banka (sbírka bank nebo banky ustavené z primárních buněk) s omezenou životaschopností.

Buňky geneticky modifikované vektorem představují léčivou látku.

Za účelem získat konečný přípravek mohou být provedeny doplňující kroky. Takový přípravek je svou povahou určen k podání určitému počtu pacientů.

#### b) Přípravky pro genovou terapii využívající autologní lidské buňky

Léčivou látkou je šarže předem připraveného vektoru, která je skladovaná před svým přenosem do autologních buněk.

Za účelem získat konečný přípravek mohou být provedeny doplňující kroky.

Uvedené přípravky jsou připraveny z buněk získaných od jednotlivého pacienta. Buňky jsou poté geneticky modifikovány za použití předem připraveného vektoru obsahujícího vhodný gen, který byl připraven v předstihu, a jehož produktem je léčivá látka. Přípravek je injekčně podán zpět pacientovi, přičemž je určen právě jednomu pacientovi. Celý výrobní proces od odběru buněk pacientovi až k opětovnému injekčnímu podání pacientovi se považuje za jeden zákrok.

#### c) Podání předem připravených vektorů s vneseným (profylaktickým, diagnostickým nebo terapeutickým) genetickým materiálem

Léčivou látkou je šarže předem připraveného vektoru.

Za účelem získat konečný přípravek mohou být provedeny doplňující kroky. Tento typ přípravku je určen k podání více pacientům.

Přenos genetického materiálu může být proveden přímým injekčním podáním předem připraveného vektoru příjemcům.

### 1.2 Specifické požadavky týkající se modulu 3

Přípravky pro genovou terapii zahrnují

- nahou nukleovou kyselinu,
- komplexní nukleovou kyselinu nebo nevirové vektory,
- virové vektory,
- geneticky modifikované buňky.

Jako u jiných přípravků lze rozlišit tři hlavní prvky výrobního procesu, tj.

- výchozí materiály: materiály, z nichž je vyrobena léčivá látka, jako např. příslušné geny, expresní plazmidy, buněčné banky a virová inokula nebo nevirové vektory,
- léčivá látka: rekombinantní vektor, virus, nahé nebo komplexní plazmidy, buňky produkující viry, geneticky modifikované buňky *in vitro*,
- konečný přípravek: léčivá látka ve svém konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití. Podle typu přípravku pro genovou terapii mohou cesta

podání a podmínky použití vyžadovat *ex vivo* ošetření buněk odebraných pacientovi (bod 1.1.b této části).

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto požadavkům:

- a) Předloží se informace o příslušných charakteristikách přípravku pro genovou terapii, včetně jeho exprese v cílové buněčné populaci. Uvedou se informace týkající se zdroje, konstrukce, charakterizace a ověření kódující genové sekvence, včetně její integrity a stability. Uvede se kompletní sekvence i jiných genů než terapeutického, regulační prvky a kostra vektoru.
- b) Uvedou se informace o charakterizaci vektoru použitého k přenosu a k dopravě genu. Musí být uvedena i jeho fyzikálně-chemická charakterizace anebo biologicko-imunologická charakterizace. U přípravků, které využívají mikroorganismů jako bakterií nebo virů k usnadnění genového přenosu (biologický genový přenos), se předloží údaje o patogenitě rodičovského kmene a o jeho tropismu pro specifické typy tkání a buněk, stejně jako o interakci v závislosti na buněčném cyklu. U přípravků, které využívají nebiologické prostředky k usnadnění genového přenosu, se uvedou fyzikálně-chemické vlastnosti složek jednotlivě a v kombinaci.
- c) Zásady pro vytvoření a charakterizaci systémů buněčné banky a systému jednotné inokulace se případně použijí na přípravky pro genovou terapii.
- d) Uvede se zdroj hostitelských buněk pro rekombinantní vektor. Doloží se charakterizace lidského zdroje, jako je pohlaví, věk, výsledky mikrobiologického a virového zkoušení, vylučovací kritéria a země původu. Pro buňky zvířecího původu se uvedou podrobné informace k následujícím bodům:
  - původ zvířat,
  - chovy zvířat a péče o ně,
  - transgenní zvířata (metodika tvorby, charakterizace transgenních buněk, povaha vneseného genu),
  - opatření k prevenci a sledování infekcí u zvířecích zdrojů/dárců,
  - zkoušení na přítomnost infekčních agens,
  - zařízení,
  - kontrola výchozích materiálů a surovin.Doloží se popis metod odběru buněk, včetně odběrových míst, typu tkání, operačního procesu, přepravy, skladování a sledovatelnosti, stejně jako kontrol provedených v průběhu procesu odběru.
- e) Hodnocení virové bezpečnosti, stejně jako sledovatelnosti přípravků od dárce ke konečnému přípravku, je podstatnou součástí předkládané dokumentace. Např. musí být vyloučena přítomnost virů schopných replikace v zásobách virových vektorů, které nejsou replikace schopné.

## 2. PŘÍPRAVKY PRO SOMATO-BUNĚČNOU TERAPII (LIDSKÉ A XENOGENNÍ)

Pro účely této přílohy se přípravkem pro somato-buněčnou terapii rozumí humánní použití autologních (pocházejících od pacienta samotného), allogenních (pocházejících od jiného člověka) nebo xenogenních (pocházejících ze zvířete) somatických živých buněk, jejichž biologické vlastnosti byly významně změněny v důsledku manipulace za účelem docílit terapeutického, diagnostického nebo preventivního účinku metabolickou, farmakologickou a imunologickou cestou. Tato manipulace zahrnuje expanzi nebo aktivaci autologních buněčných populací *ex vivo* (např. adoptivní imunoterapie) nebo použití allogenních a xenogenních buněk ve spojení se zdravotnickými prostředky užívanými *ex vivo* nebo *in vivo*

(např. mikrokapsule, nosné struktury vnitřní matrice, jak biologicky odbouratelné tak neodbouratelné).

### ***Specifické požadavky pro přípravky pro buněčnou terapii týkající se modulu 3***

Přípravky pro somato-buněčnou terapii zahrnují:

- buňky manipulované za účelem modifikace jejich imunologických, metabolických anebo jiných funkčních vlastností ať už z kvalitativního nebo kvantitativního hlediska,
- buňky tříděné, vybírané a manipulované a následně podrobené výrobnímu procesu tak, aby byl získán konečný přípravek,
- buňky manipulované a kombinované s nebuněčnými složkami (např. biologickými nebo inertními matricemi nebo zdravotnickými prostředky) a uplatňující princip zamýšleného působení v konečném přípravku,
- autologní buněčné deriváty exprimované *in vitro* za specifických podmínek kultivace,
- buňky geneticky modifikované nebo jinak manipulované za účelem exprese dříve neexprimovaných homologních nebo nehomologních funkčních vlastností.

Celý výrobní proces od odběru buněk pacientovi (autologní situace) až k opětovnému injekčnímu podání pacientovi se považuje za jeden samostatný postup. Jako u jiných přípravků lze rozlišit tři prvky výrobního procesu:

- výchozí materiály: materiály, z nichž je vyrobena léčivá látka, tj. orgány, tkáně, tělní tekutiny nebo buňky,
- léčivá látka: manipulované buňky, buněčné lyzáty, proliferující buňky a buňky použité ve spojení s inertními matricemi a zdravotnickými prostředky,
- konečný přípravek: léčivá látka v konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití.

#### **a) Obecné informace o léčivé látce**

Léčivé látky přípravků pro buněčnou terapii sestávají z buněk, které v důsledku zpracování *in vitro* vykazují profylaktické, diagnostické nebo terapeutické vlastnosti, odlišné od původních fyziologických a biologických vlastností.

V tomto oddílu se popíše, o jaké typy buněk a kultur se jedná. Doloží se, z jakých tkání, orgánů nebo biologických tekutin buňky pocházejí, stejně jako autologní, allogenní nebo xenogenní povaha odběru a jeho geografický původ. Uvedou se podrobnosti o odběru buněk, vzorkování a skladování před dalším zpracováním. U allogenních buněk se věnuje zvláštní pozornost prvnímu kroku procesu, který pokrývá výběr dárců. Uvede se typ prováděné manipulace a fyziologická funkce buněk, které jsou použity jako léčivá látka.

#### **b) Informace týkající se výchozích materiálů pro léčivou látku nebo léčivé látky.**

##### **1. Lidské somatické buňky**

Humánní přípravky pro somato-buněčnou terapii se zhotovují z definovaného počtu (směs) životaschopných buněk, které jsou získány ve výrobním procesu počínajícím buď na úrovni orgánů nebo tkání odebraných od lidí, nebo na úrovni dobře definovaného systému buněčné banky, kde směs buněk vychází z kontinuálních buněčných linií. Pro účely této kapitoly se léčivou látkou rozumí výchozí směs lidských buněk a konečným přípravkem se rozumí výchozí směs lidských buněk připravená pro zamýšlené lékařské použití.

Výchozí materiály a každý krok výrobního procesu musí být plně dokumentované, včetně aspektů virové bezpečnosti.

- Orgány, tkáně, tělní tekutiny a buňky lidského původu



Doloží se charakterizace lidského zdroje, jako je věk, pohlaví, mikrobiologický stav, kriteria pro vyloučení zdroje a země původu. Doloží se popis vzorkování, včetně míst odběru, typu tkáně, operačního procesu, sběru, přepravy, skladování a sledovatelnosti, stejně jako kontrol provedených v průběhu vzorkování.

– Systémy buněčných bank

Pro přípravu a kontrolu jakosti systémů buněčných bank se použijí příslušné požadavky uvedené v části I, které jsou podstatné pro allogenní a xenogenní buňky.

– Pomocné materiály nebo pomocné zdravotnické prostředky

Předloží se informace o použití jakýchkoliv surovin (např. cytokiny, růstové faktory, kultivační média) nebo o možných pomocných produktech a zdravotnických prostředcích, např. separátory buněk, biokompatibilní polymery, matrice, vlákna, kuličky s ohledem na jejich biokompatibilitu a funkci, stejně jako riziko infekčních agens.

2. Zvířecí somatické buňky (xenogenní)

Uvedou se podrobné informace týkající se následujících bodů:

- původ zvířat,
- chovy zvířat a péče o ně,
- transgenní zvířata (metodika tvorby, charakterizace transgenních buněk, povaha vneseného nebo vyřazeného (knock out) genu),
- opatření k prevenci a sledování infekcí u zvířecích zdrojů/dárců,
- zařízení,
- zkoušení na přítomnost infekčních agens, včetně vertikálně přenášených mikroorganismů (také endogenních retrovirů),
- systémy buněčných bank,
- kontrola výchozích materiálů a surovin.

a) Informace o výrobním procesu léčivé látky a konečného přípravku

Doloží se různé kroky výrobního procesu, jako je disociace orgánů/tkání, výběr příslušné buněčné populace, *in vitro* buněčná kultura, buněčná transformace ať už fyzikálně-chemickými činidly nebo genovým přenosem.

b) Charakterizace léčivé látky

Uvedou se veškeré podstatné informace k charakterizaci příslušné buněčné populace s ohledem na totožnost (původ kmenů, cytogenetické vyšetření, morfologická analýza), čistotu (cizí mikrobiální agens a buněčná kontaminace), účinnost (definovaná biologická aktivita) a způsobilost pro zamýšlené léčebné použití (testování karyotypu a tumorigenity).

c) Farmaceutický vývoj konečného přípravku

Kromě informací o použitém specifickém způsobu podání (intravenózní infuze, injekce *in situ*, transplantační chirurgie) se poskytnou také informace o použití případných pomocných zdravotnických prostředků (biokompatibilní polymery, matrice, vlákna, kuličky) s ohledem na biokompatibilitu a trvání účinku.

d) Sledovatelnost

Předloží se podrobný vývojový diagram zajišťující sledovatelnost produktů od dárce ke konečnému přípravku.

### **3. SPECIFICKÉ POŽADAVKY PRO PŘÍPRAVKY PRO GENOVOU TERAPII A SOMATO-BUNĚČNOU TERAPII (LIDSKÉ A XENOGENNÍ) TÝKAJÍCÍ SE MODULU 4 A 5**

#### **3.1 Modul 4**

U přípravků pro genovou a somato-buněčnou terapii lze připustit, že obvyklé požadavky uvedené v modulu 4 pro neklinické zkoušení přípravků nemusí být vždy uplatněny kvůli jedinečné a rozmanité struktuře a biologickým vlastnostem daných přípravků, včetně vysokého stupně druhové specifity, specifity jedince, imunologickým bariérám a rozdílům v pleiotropních reakcích.

V modulu 2 musí být řádně odůvodněn neklinický vývoj a kritéria použitá pro výběr druhů a modelů.

Může být potřebné určit nebo vyvinout nové zvířecí modely za účelem podpořit extrapolaci specifických nálezů funkčních ukazatelů a toxicity na *in vivo* působení přípravků u lidí. Pro doložení bezpečnosti a jako průkaz koncepce o účinnosti se předloží vědecké odůvodnění pro použití modelů onemocnění u zvířat.

#### **3.2 Modul 5**

Účinnost přípravků pro moderní terapie musí být doložena tak, jak je popsáno v modulu 5. Pro některé přípravky a pro některé léčebné indikace však nemusí být obvyklá klinická hodnocení proveditelná. Jakákoliv odchylka od stávajících pokynů musí být odůvodněna v modulu 2.

Klinický vývoj přípravků pro moderní terapie vykazuje některé zvláštní rysy vzhledem ke komplexní a nestabilní povaze léčivé látky. To vyžaduje doplňující úvahy o otázkách týkajících se životaschopnosti, proliferace, migrace a diferenciaci buněk (somato-buněčná terapie), stejně jako o zvláštních klinických okolnostech, za nichž se přípravky používají, nebo o zvláštním způsobu účinku genovou expresí (somato-genová terapie).

V žádosti o registraci přípravků pro moderní terapie musí být pojednáno zvláštní riziko, které je s takovými přípravky spojené kvůli možné kontaminaci infekčními agens. Zvláštní důraz musí být kladen jak na časný vývojový stupeň, včetně výběru dárců v případě přípravků pro buněčnou terapii, tak na léčebnou strategii jako celek, včetně řádného zacházení a podání přípravku.

Dále modul 5 žádosti případně obsahuje údaje o opatřeních pro dozor a kontrolu funkcí a vývoje živých buněk u příjemce tak, aby se zabránilo přenosu infekčních agens na příjemce a aby se minimalizovala potenciální rizika pro veřejné zdraví.

##### **3.2.1 Studie farmakologie a účinnosti u lidí**

Studie farmakologie u lidí by měly obsahovat informace o předpokládaném způsobu účinku, předpokládané účinnosti založené na odůvodněných ukazatelích, biodistribuci, přiměřené dávce, rozvrhu a způsobech podání nebo podmínkách použití vhodných pro studie účinnosti.

Konvenční farmakokinetické studie nemusí být pro některé přípravky pro moderní terapie směrodatné. Studie u zdravých dobrovolníků nemusí být uskutečnitelné a stanovení dávky a kinetiky v klinických hodnoceních je třeba řešit jiným způsobem. Je nezbytné prostudovat distribuci a chování přípravku *in vivo*, včetně buněčné proliferace a trvání a rozsahu dlouhodobého působení, distribuce genového přípravku a trvání žádoucí genové exprese. Použijí se a případně vyvinou vhodné zkoušky pro sledování buněčného produktu nebo buňky, která v lidském těle exprimuje požadovaný gen, a pro sledování funkce buněk, které byly podány nebo transfektovány.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku pro moderní terapii musí zahrnovat pečlivý popis a hodnocení léčebného postupu jako celku, včetně zvláštních cest podání (jako

transfekce buněk *ex vivo*, *in vitro* manipulace nebo použití intervenčních technik) a testování s tím spojených možných postupů (včetně imunosupresivní, antivirové, cytotoxické léčby). Celý postup musí být testován v klinických hodnoceních a popsán v souhrnu údajů o přípravku.

### 3.2.2 Bezpečnost

Zváží se otázky bezpečnosti vyplývající z imunitní odpovědi na přípravek nebo na exprimované bílkoviny, z imunologicky podmíněné rejekce, z imunosuprese a ze selhání pomůcek pro imunoizolaci.

Určité přípravky pro moderní genovou terapii a pro somato-buněčnou terapii (např. terapii xenogenními buňkami a určitými přípravky pro genový přenos) mohou obsahovat částice schopné replikace a/nebo infekční agens. V určitých případech pacient musí být monitorován s ohledem na rozvoj možných infekcí anebo jejich patologické následky během předregistračních a/nebo poregistračních fází; takové monitorování se může rozšířit i na blízké kontakty pacienta, včetně zdravotnických pracovníků.

Riziko kontaminace potenciálně přenosnými agens nemůže být při užití určitých přípravků pro somato-buněčnou terapii a určitých přípravků pro genový přenos zcela vyloučeno. Takové riziko však může být minimalizováno vhodnými opatřeními, jak je popsáno v modulu 3.

Opatření zahrnutá ve výrobním procesu musí být doplněna průvodními zkušebními metodami, postupy kontroly jakosti a vhodnými metodami dozoru, které musí být popsány v modulu 5.

Použití určitých moderních přípravků somato-buněčné terapie může být omezeno, dočasně nebo trvale, na zdravotnická pracoviště s dokumentovanou zkušeností a zařízením pro zajištění specifického sledování bezpečnosti pacientů. Obdobný přístup se může uplatnit u určitých léčivých přípravků pro genovou terapii, s nimiž je spojeno potenciální riziko infekčních agens schopných replikace.

Také se případně zváží aspekty dlouhodobého sledování s ohledem na vývoj pozdních komplikací a uvedou se v žádosti.

Žadatel případně předloží podrobný plán řízení rizika zahrnující klinické a laboratorní údaje pacienta, vyvstávající epidemiologické údaje a případně údaje z archivů vzorků tkání dárce a příjemce. Takový systém je potřebný pro zajištění sledovatelnosti přípravku a rychlou odpověď na podezřelé okolnosti nebo nežádoucí příhody.

## 4. SPECIFICKÉ PROHLÁŠENÍ K PŘÍPRAVKŮM PRO XENOTRANSPLANTACE

Pro účely této přílohy se xenotransplantací rozumí jakýkoliv postup, který zahrnuje transplantaci, implantaci nebo infuzi buď živých tkání nebo orgánů odebraných ze zvířat, nebo lidských tělních tekutin, buněk, tkání nebo orgánů, u kterých došlo *ex vivo* ke kontaktu s živými zvířecími buňkami, tkáněmi nebo orgány, lidskému příjemci.

Zvláštní důraz se klade na výchozí materiály.

V tomto ohledu se musí podle specifických pokynů předložit podrobné informace o následujících bodech:

- původ zvířat,
- chovy zvířat a péče o ně,
- transgenní zvířata (metodika tvorby, charakterizace transgenních buněk, povaha vneseného nebo vyřazeného (knock out) genu),
- opatření k prevenci a sledování infekcí u zvířecích zdrojů/dárců,
- zkoušení na přítomnost infekčních agens,
- zařízení,
- kontrola výchozích materiálů a surovin,
- sledovatelnost.

**Obsah a členění úplné registrační dokumentace v případě veterinárního přípravku****ODDÍL I****OBSAH A ČLENĚNÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTACE PŘÍKLÁDANÝCH K ŽÁDOSTI O REGISTRACI VETERINÁRNÍCH PŘÍPRAVKŮ****A. Požadavky na veterinární přípravky jiné než imunologické veterinární přípravky****ČÁST 1****Souhrn registrační dokumentace****A. ADMINISTRATIVNÍ ÚDAJE**

Veterinární přípravek, který je předmětem žádosti, je určen názvem a názvem léčivé látky nebo léčivých látek společně se silou a lékovou formou, způsobem a cestou podání a popisem konečného prodejního balení.

Uvede se jméno a adresa žadatele společně se jménem a adresou výrobců a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce nebo výrobců léčivé látky nebo látek), a případně se jménem a adresou dovozce.

Žadatel uvede počet svazků dokumentace předložených s žádostí, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí jaké.

K administrativním údajům se připojí dokument prokazující, že výrobce má povolení k výrobě příslušných veterinárních přípravků podle § 62 zákona o léčivech a § 26 odst. 5 písm. m) zákona o léčivech, společně se seznamem zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopiemi všech souhrnů údajů o přípravku podle § 26 odst. 5 písm. n) a § 27 odst. 11 zákona o léčivech, jak byly schváleny členskými státy Společenství, a seznamem zemí, ve kterých byla žádost předložena.

**B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku v souladu s § 26 odst. 5 písm. l), § 26 odst. 7 a § 27, odst. 11 zákona o léčivech.

Kromě toho žadatel poskytne jeden nebo více vzorků nebo návrhy obalů veterinárního přípravku společně s příbalovou informací, pokud je požadována.

**C. ZPRÁVY ODBORNÍKŮ**

Podle § 26 odst. 6 a § 27 odst. 12 zákona o léčivech musí být zprávy odborníků poskytnuty k analytické dokumentaci, farmakologicko-toxikologické dokumentaci, k dokumentaci týkající se reziduí a klinické dokumentaci.

Každá zpráva odborníka se musí skládat z kritického zhodnocení různých zkoušek nebo hodnocení, které byly provedeny v souladu se zákonem a jeho prováděcími předpisy, a musí uvést veškeré údaje důležité pro hodnocení. Odborník musí uvést své stanovisko k tomu, zda byly poskytnuty dostatečné záruky s ohledem na jakost, bezpečnost a účinnost příslušného přípravku. Pouhé shrnutí faktů není dostatečné.

Všechny důležité údaje se shrnou v dodatku ke zprávě odborníka, včetně úpravy do tabulek nebo grafů, je-li to možné. Zpráva odborníka a souhrny musí obsahovat přesné křížové odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.

Každá zpráva odborníka musí být připravena vhodně kvalifikovanou a zkušenou osobou. Musí být podepsána a datována odborníkem a ke zprávě se připojí krátká informace o vzdělání, praxi a profesních zkušenostech odborníka. Uvede se profesní vztah odborníka k žadateli.

## ČÁST 2

### **Analytické (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické) zkoušky veterinárních léčivých přípravků jiných než imunologických veterinárních léčivých přípravků**

Všechny zkušební postupy musí odpovídat aktuálnímu stavu vědeckého pokroku a musí být validovány; předloží se výsledky validačních studií.

Všechny zkušební postupy se popíší dostatečně přesně a podrobně, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost veterinárního ústavu; jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity, se dostatečně podrobně popíší, pokud možno s přiloženým nákresem. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy. V případě zkušebních postupů uvedených v Evropském lékopisu, Českém lékopisu nebo lékopisu členského státu Společenství může být tento popis nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

#### **A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH**

Údaje a dokumenty, které musí být přiloženy k žádostem o registraci podle § 26 odst. 5 písm. b) zákona o léčivech, se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

##### **1. Kvalitativní údaje**

„Kvalitativními údaji“ o všech složkách přípravku se rozumí označení nebo popis

- léčivé látky nebo léčivých látek,
- pomocné látky či pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, adjuvans, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, zchutňovadel a aromatických látek atd.,
- složek vnější vrstvy přípravků (tobolky, želatinové tobolky, atd.) určených k požití nebo jinému způsobu podání zvířatům.

Tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o obalu a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude přípravek používán nebo podáván a které budou s přípravkem dodávány.

##### **2. „Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek přípravků, se nehledě na použití ostatních ustanovení § 26 odst. 5 písm. b) zákona o léčivech rozumí:**

- v případě látek uvedených v Evropském lékopisu nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v Českém lékopisu nebo lékopisu jednoho z členských států Společenství, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis,
- v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací, který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo, pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název nebo přesné vědecké označení, se popisují údaji o způsobu a zdrojích přípravy, s případným doplněním jakýchkoliv dalších důležitých podrobností,
- v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směrnicí Rady 78/25/EHS ze dne 12. prosince 1977 o sblížování pravidel členských států týkajících se barviv povolených pro použití v léčivých přípravcích.

### 3. Kvantitativní údaje

3.1. Při uvádění „kvantitativních údajů“ o léčivých látkách přípravků je nezbytné, v závislosti na příslušné lékové formě, udat pro každou léčivou látku hmotnost nebo počet jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce lékové formy, jednotce dávky nebo v jednotce hmotnosti či objemu.

Jednotky biologické účinnosti se používají pro látky, které nemohou být chemicky definovány. Pokud byla Světovou zdravotnickou organizací definována mezinárodní jednotka biologické účinnosti, použije se tato jednotka. Nebyla-li definována mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické účinnosti tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek.

Je-li to možné, uveďte se biologická účinnost na jednotku hmotnosti nebo objemu.

Tyto informace se doplňují

- v případě injekčních přípravků hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé léčivé látky v jednom obalu s přihlédnutím k využitelnému objemu přípravku po případné rekonstituci,
- v případě přípravků podávaných po kapkách hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé léčivé látky obsaženými v počtu kapek odpovídajících 1 ml nebo 1 g přípravku,
- v případě sirupů, emulzí, granulovaných přípravků a jiných lékových forem podávaných v odměřeném množství hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé léčivé látky v odměřeném množství.

3.2. Léčivé látky přítomné ve formě sloučenin nebo derivátů se kvantitativně popisují jejich celkovou hmotností, a pokud je to nezbytné nebo důležité, hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly.

3.3. U přípravků obsahujících léčivou látku, která je v České republice nebo v některém z členských států Společenství poprvé předmětem žádosti o registraci, se vyjadřuje obsah léčivé látky, jde-li o sůl nebo hydrát, systematicky hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly. Kvantitativní složení všech přípravků následně registrovaných v České republice musí být pro tutéž léčivou látku uvedeno stejným způsobem.

### 4. Farmaceutický vývoj

Předloží se vysvětlení týkající se volby složení, složek a vnitřního obalu a zamýšlené funkce pomocných látek v konečném přípravku. Toto vysvětlení se doloží vědeckými údaji o farmaceutickém vývoji. Uvede se nadsazení s jeho zdůvodněním.

## B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY

Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci se podle § 26 odst. 5 písm. d) zákona o léčivech uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň

- uvedení různých stupňů výroby, aby bylo možno posoudit, zda by procesy použité při výrobě lékové formy mohly způsobit nežádoucí změnu složek,
- v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se opatření přijatých k zajištění homogenity konečného přípravku,
- skutečné složení výrobní šarže s kvantitativními údaji o všech použitých látkách; množství pomocných látek však mohou být vyjádřena přibližně, pokud to vyžaduje léková forma; musí být zmíněny všechny látky, které mohou v průběhu výroby vymizet; jakékoliv nadsazení se uvede a zdůvodní,

- uvedení stupňů výroby, ve kterých se provádí vzorkování pro kontrolní zkoušky v průběhu výrobního procesu, pokud jiné údaje v dokumentaci přiložené k žádosti ukazují, že jsou takové zkoušky nezbytné pro kontrolu jakosti konečného přípravku,
- experimentální studie validující výrobní proces, pokud se používá nestandardního způsobu výroby nebo pokud je způsob výroby pro přípravek významný,
- pro sterilní přípravky podrobnosti o používaných procesech sterilizace nebo aseptických postupech.

### C. KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN

1. Pro účely tohoto oddílu se „výchozími surovinami“ rozumějí všechny složky přípravku a případně jeho vnitřního obalu, jak je uvedeno výše v oddílu A bodu 1.

V případě

- léčivé látky, která není popsána v Evropském lékopisu, Českém lékopisu nebo v lékopisu členského státu Společenství,
- léčivé látky, která je popsána v Evropském lékopisu, Českém lékopisu nebo v lékopisu členského státu Společenství, pokud je vyrobena způsobem, jenž může zanechat nečistoty neuvedené v lékopisné monografii, a pro kterou je monografie pro kontrolu její jakosti nedostatečná,

která je vyráběna osobou odlišnou od žadatele, může žadatel zajistit, aby podrobný popis způsobu výroby, kontroly jakosti během výroby a validace procesu byly dodány veterinárnímu ústavu přímo výrobcem léčivé látky. V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které mohou být nezbytné, aby žadatel převzal odpovědnost za přípravek. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí soulad mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumentace a údaje přikládání k žádosti o takovou změnu se dodají Veterinárnímu ústavu.

Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle § 26 odst. 5 písm. h) a i) a podle § 27 zákona o léčivech musí obsahovat výsledky zkoušek, včetně analýz šarží, zejména s ohledem na léčivé látky, týkajících se kontroly jakosti všech použitých složek. Předkládají se v souladu s následujícími ustanoveními.

#### 1.1. Výchozí suroviny uvedené v lékopisech

Monografie Evropského lékopisu jsou použitelné pro všechny látky, které jsou v něm uvedeny.

Pokud jde o ostatní látky, lze u přípravků vyráběných v České republice uplatnit monografie Českého lékopisu a v případě přípravků vyráběných v jiných členských státech Společenství lze uplatnit požadavky příslušného lékopisu členského státu Společenství.

Jsou-li složky v souladu s požadavky Evropského lékopisu, Českého lékopisu nebo lékopisu jednoho z členských států Společenství, považují se ustanovení § 26 odst. 5 písm. h) zákona o léčivech za splněná. V tomto případě může být popis analytických metod nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

Pokud však byla výchozí surovina uvedená v Evropském lékopisu, Českém lékopisu nebo v lékopisu členského státu Společenství připravena způsobem, jenž může zanechat nečistoty, které nejsou pokryté lékopisnou monografií, nekontrolované v lékopisné monografii, musí být tyto nečistoty a jejich nejvyšší přípustné limity uvedeny a popíše se vhodný zkušební postup. Barviva musí ve všech případech vyhovovat požadavkům směrnice 78/25/EHS.

Rutinní zkoušky prováděné u každé šarže výchozích surovin musí odpovídat těm, které jsou uvedeny v žádosti o registraci. Jestliže jsou používány jiné zkoušky než ty, které jsou uvedeny

v lékopisu, předloží se důkaz, že výchozí suroviny splňují požadavky na jakost daného lékopisu.

V případech, kdy by specifikace uvedená v monografii Evropského lékopisu, Českého lékopisu nebo v lékopisu členského státu Společenství mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, může veterinární ústav požadovat od osoby odpovědné za uvedení přípravku na trh vhodnější specifikace.

Veterinární ústav o tom informuje orgány odpovědné za daný lékopis. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne orgánům příslušného lékopisu podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích.

V případech, kdy není výchozí surovina popsána v Evropském lékopisu, Českém lékopisu ani v lékopisu členského státu Společenství, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země; v takových případech předloží žadatel kopii monografie, v případě potřeby společně s validací zkušebních postupů obsažených v monografii a případně s překladem.

### 1.2. Výchozí suroviny neuvedené v lékopisu

Složky, které nejsou uvedeny v žádném lékopisu, se popisují formou monografie s těmito body:

- a) název látky splňující požadavky oddílu A bodu 2 se doplní všemi obchodními nebo vědeckými synonymy;
- b) definice látky uvedená formou podobnou té, která je používána v Evropském lékopisu, musí být provázena jakýmkoliv nezbytnými vysvětlujícími důkazy, zejména týkajícími se v případě potřeby molekulové struktury; přiloží se vhodný popis způsobu syntézy. Pokud mohou být látky popsány pouze způsobem jejich výroby, měl by být popis dostatečně podrobný, aby charakterizoval látku, která je stálá jak svým složením, tak svými účinky;
- c) způsoby identifikace mohou být popsány formou úplných postupů používaných pro výrobu látky a formou zkoušek, které by měly být prováděny rutinně;
- d) zkoušky na čistotu se popisují ve vztahu k celkovému množství očekávaných nečistot, zejména těch, které mohou mít škodlivý účinek, a případně těch, které by s ohledem na kombinaci látek, jichž se žádost týká, mohly nežádoucím způsobem ovlivnit stabilitu přípravku nebo zkreslit analytické výsledky;
- e) s ohledem na komplexní látky rostlinného nebo živočišného původu je nutné rozlišovat případ, kdy mnohonásobné farmakologické účinky činí chemickou, fyzikální nebo biologickou kontrolu hlavních složek nezbytnou, a případ látek obsahujících jednu nebo více skupin složek s podobnou účinností, pro něž může být dovolena metoda stanovující celkový obsah;
- f) používá-li se surovin živočišného původu, popíše se opatření pro zajištění nepřítomnosti potenciálních patogenních agens;
- g) uvádějí se všechna zvláštní opatření, která mohou být nezbytná při skladování výchozí suroviny, a v případě potřeby maximální doba skladování před opakovaným zkoušením.

### 1.3. Fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost

Následující informace o léčivých látkách, ať jsou, nebo nejsou uvedeny v lékopisech, se předkládají jako součást obecného popisu léčivých látek, pokud na nich závisí biologická dostupnost přípravku:

- krystalická forma a koeficienty rozpustnosti,
- velikost částic, případně po upráškování,
- stupeň solvatace,
- rozdělovací koeficient olej/voda; veterinární ústav může též požadovat hodnoty pK a pH, pokud tyto informace považuje za podstatné.



První tři odrážky se nepoužijí pro látky užívané pouze v roztoku.

2. Pokud se při výrobě veterinárních přípravků použijí suroviny jako jsou mikroorganismy, tkáně rostlinného nebo živočišného původu, buňky nebo tekutiny (včetně krve) lidského nebo zvířecího původu nebo biotechnologické buněčné soustavy, popíší se a dokumentují původ a historie výchozích surovin.

Popis výchozích surovin musí obsahovat výrobní strategii, postupy purifikace/inaktivace včetně jejich validace a všech kontrolních postupů používaných v procesu výroby k zajištění jakosti, bezpečnosti a souladu jednotlivých šarží konečného přípravku.

2.1. Jsou-li používány buněčné banky, je nutno prokázat, že vlastnosti buněk v pasáži použité pro výrobu a v pasáži následující zůstaly nezměněny.

2.2. Inokula, buněčné banky, směsi séra a další suroviny biologického původu, a je-li to možné, zdroje, z nichž suroviny pocházejí, musí být zkoušeny na nepřítomnost cizích agens. Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích agens nevyhnutelná, lze příslušnou surovinu použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění nebo inaktivaci, což musí být validováno.

#### **D. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ TÝKAJÍCÍ SE PREVENCE PŘENOSU ZVÍŘECÍCH SPONGIFORMNÍCH ENCEFALOPATIÍ**

Žadatel musí prokázat, že veterinární přípravek je vyráběn v souladu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím veterinárních přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Veterinárním ústavem, který je vypracován v souladu s pokynem Komise zveřejněným ve svazku 7 publikace „Pravidla pro léčivé přípravky v Evropské unii“.

#### **E. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ VE STADIU MEZIPRODUKTŮ VÝROBNÍHO PROCESU**

Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle § 26 odst. 5 písm. h) a i) a § 27 zákona o léčivech obsahují údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny ve stadiu meziprojektu výrobního procesu za účelem zajištění souladu technických charakteristik a výrobního procesu.

Tyto zkoušky jsou nezbytné pro ověření shody přípravku se složením, pokud žadatel výjimečně navrhne analytický postup pro zkoušení konečného přípravku, který nezahrnuje stanovení obsahu všech léčivých látek (nebo všech pomocných látek, které podléhají stejným požadavkům jako léčivé látky).

Totéž se použije, pokud kontrola jakosti konečného přípravku závisí na kontrolních zkouškách v průběhu výrobního procesu, zejména jestliže je přípravek v podstatě definován způsobem, kterým je připravován.

#### **F. KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU**

Pro kontrolu konečného přípravku zahrnuje šarže konečného přípravku všechny jednotky lékové formy, které jsou vyrobeny z téhož počátečního množství surovin a prošly stejnou řadou výrobních nebo sterilizačních operací, nebo v případě kontinuálního výrobního procesu všechny jednotky vyrobené v daném časovém intervalu.

V žádosti o registraci se uvedou ty zkoušky, které jsou rutinně prováděny u každé šarže konečného přípravku. Uvede se četnost zkoušek, které nejsou prováděny rutinně, a limity pro propouštění.

Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle § 26 odst. 5 písm. h) a i) a podle § 27 zákona o léčivech obsahují údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku při propouštění. Předkládají se v souladu s následujícími požadavky.

Ustanovení monografií Evropského lékopisu, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, Českého lékopisu nebo lékopisu členského státu Společenství, se použijí pro všechny přípravky, které jsou v nich definované.

Pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než jsou uvedeny v monografiích Evropského lékopisu nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v Českém lékopisu nebo lékopisu členského státu Společenství, předloží se důkaz, že by konečný přípravek, pokud by byl zkoušen podle daných monografií, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu.

#### 1.1. Obecné vlastnosti konečného přípravku

Určité zkoušky obecných vlastností přípravku musí být vždy zařazeny mezi zkoušky konečného přípravku. Tyto zkoušky, jsou-li použitelné, se týkají kontroly průměrných hmotností a maximálních odchylek, mechanických, fyzikálních a mikrobiologických zkoušek, organoleptických vlastností, fyzikálních vlastností, jako jsou hustota, pH, index lomu atd. Pro každou z těchto vlastností žadatel určí standardy a přípustné limity pro každý jednotlivý případ.

Podmínky zkoušek, případně používané zařízení nebo přístroje a standardy se přesně a podrobně popíší, pokud nejsou uvedeny v Evropském lékopisu, Českém lékopisu nebo v lékopisu členských států Společenství; totéž se použije v případech, kdy nejsou metody předepsané těmito lékopisy použitelné.

Dále musí být pevné lékové formy pro podání ústy podrobeny *in vitro* studiím uvolňování a rychlosti disoluce léčivé látky nebo léčivých látek; tyto studie musí být provedeny také při jiném způsobu podání, jestliže to Veterinární ústav považuje za nezbytné.

#### 1.2. Identifikace a stanovení obsahu léčivé látky nebo látek

Identifikace a stanovení obsahu léčivé látky nebo léčivých látek se provedou buď u reprezentativního vzorku výrobní šarže nebo u určitého počtu jednotek lékové formy analyzovaných jednotlivě.

Pokud neexistuje dostatečné zdůvodnění, nesmí maximální přijatelná odchylka obsahu léčivé látky v konečném přípravku přesahovat v okamžiku výroby  $\pm 5\%$ .

Na základě zkoušek stability výrobce navrhne a zdůvodní maximální přípustné rozmezí pro obsah léčivé látky v konečném přípravku do konce navržené doby použitelnosti.

V určitých výjimečných případech zvláště složitých směsí, pokud by stanovení obsahu léčivých látek, které jsou velmi početné nebo přítomné ve velmi nízkých množstvích, vyžadovalo složité, obtížně proveditelné zkoušení každé výrobní šarže, může být stanovení obsahu jedné nebo více léčivých látek v konečném přípravku vynecháno za výslovné podmínky, že jsou taková stanovení prováděna ve stadiu meziproduktů výrobního procesu. Toto částečné prominutí nesmí být rozšířeno na charakterizaci daných látek. Tento zjednodušený postup musí být doplněn metodou kvantitativního hodnocení umožňující veterinárnímu ústavu ověřit shodu přípravku s jeho specifikací poté, co byl uveden na trh.

Biologické stanovení obsahu *in vivo* nebo *in vitro* je povinné, pokud fyzikálně-chemické metody nemohou poskytnout dostatečné informace o jakosti přípravku. Takové stanovení obsahu zahrnuje pokud možno referenční materiály a statistickou analýzu umožňující výpočet

mezi spolehlivostí. Pokud tyto zkoušky nemohou být provedeny s konečným přípravkem, mohou být provedeny ve stadiu meziproduktů, a to co nejpozději ve výrobním procesu.

Pokud údaje uvedené v oddíle B ukazují, že je při výrobě přípravku použito významného nadsazení léčivé látky, musí popis kontrolních zkoušek konečného přípravku případně obsahovat chemické a v případě potřeby toxikologicko-farmakologické zhodnocení změn, kterými tato látka prochází, a případně charakterizaci nebo stanovení obsahu rozkladných produktů.

### 1.3. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

Pokud je to nutné, pomocná látka či pomocné látky podléhají alespoň zkouškám totožnosti.

Zkušební postup navržený pro identifikaci barviv musí umožnit ověření, že jsou takové látky uvedeny v seznamu přiloženém ke směrnici 78/25/EHS.

Určení horního a dolního limitu pro konzervační látky a horního limitu pro jakoukoliv jinou pomocnou látku, která může nepříznivě ovlivnit fyziologické funkce, je povinné; určení horního a dolního limitu je povinné pro pomocnou látku, jestliže může ovlivnit biologickou dostupnost léčivé látky, pokud není biologická dostupnost zaručena jinými vhodnými zkouškami.

### 1.4. Zkoušky bezpečnosti

Kromě toxikologicko-farmakologických zkoušek předložených se žádostí o registraci musí být údaje o zkouškách bezpečnosti, jako je sterilita, obsah bakteriálního endotoxinu, pyrogenita a místní snášenlivost u zvířat, zahrnuty mezi analytické údaje, pokud se takové zkoušky musí provádět rutinně pro ověření jakosti přípravku.

## G. ZKOUŠKY STABILITY

Údaje a dokumentace přikládané k žádosti o registraci podle § 26 odst. 5 písm. h) a i) zákona o léčivech musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

Uvede se popis zkoušek, na jejichž základě byly stanoveny doba použitelnosti, doporučené podmínky skladování a specifikace na konci doby použitelnosti navržené žadatelem.

V případě premixů pro medikovaná krmiva se rovněž podle potřeby předloží informace o době použitelnosti medikovaných krmiv vyrobených z těchto premixů v souladu s doporučenými pokyny k použití.

Pokud konečný přípravek vyžaduje, aby byl před podáním rekonstituován, předloží se podrobnosti o navrhovaném datu použitelnosti rekonstituovaného přípravku, které jsou podpořeny příslušnými údaji o stabilitě.

V případě vícedávkových obalů se předloží údaje o stabilitě, které opravňují stanovení doby použitelnosti pro obal po jeho prvním otevření.

Pokud existuje možnost, že v konečném přípravku vznikají rozkladné produkty, žadatel je uvede a určí způsoby charakterizace a zkušební postupy.

Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrženou dobu použitelnosti za doporučených podmínek skladování a specifikace konečného přípravku na konci doby použitelnosti za těchto doporučených podmínek skladování.

Uvede se maximální přijatelné množství rozkladných produktů na konci doby použitelnosti.

Studie interakce mezi přípravkem a vnitřním obalem se předloží, pokud lze riziko takové interakce považovat za možné, zvláště pokud jde o injekční přípravky nebo aerosoly pro vnitřní použití.

## ČÁST 3

### Zkoušení bezpečnosti a reziduí

Údaje a dokumentace přikládané k žádosti o registraci podle § 26 odst. 5 písm. i) a podle § 27 zákona o léčivech musí být předloženy v souladu s níže uvedenými požadavky. Zkoušky bezpečnosti se provádí ve shodě s pravidly správné laboratorní praxe.

#### A. ZKOUŠENÍ BEZPEČNOSTI

##### Kapitola I

##### Provedení zkoušek

###### 1. Úvod

Dokumentace týkající se bezpečnosti musí prokázat

- a) možnou toxicitu přípravku a jakékoliv nebezpečné nebo nežádoucí toxické účinky, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u zvířat; tyto účinky by měly být hodnoceny s ohledem na závažnost příslušných patologických stavů;
- b) možné škodlivé účinky reziduí veterinárního přípravku nebo látky v potravinách získaných od ošetřených zvířat pro člověka a problémy, které mohou tato rezidua působit při průmyslovém zpracování potravin;
- c) možná rizika, která mohou vznikat v důsledku vystavení osob přípravku, například při jeho podávání zvířeti;
- d) možná rizika vznikající v důsledku použití přípravku pro životní prostředí.

Veškeré výsledky musí být spolehlivé a obecně platné. Kdykoliv je to na místě, použijí se při navrhování experimentálních metod a hodnocení výsledků matematické a statistické postupy. Klinickým lékařům se dále poskytne informace o léčebných možnostech přípravku a o rizicích spojených s jeho použitím.

V některých případech může být nezbytné zkoušet metabolity původní látky, pokud tyto metabolity představují rezidua, která je nutno vzít v úvahu.

S pomocnou látkou použitou v oblasti léčiv poprvé se musí zacházet jako s léčivou látkou.

###### 2. Farmakologie

Farmakologické studie mají základní význam pro objasňování mechanismů, které vyvolávají léčebné účinky přípravku, a proto jsou farmakologické studie prováděné na laboratorních a cílových druzích zvířat uvedeny v části 4.

Farmakologické studie však mohou rovněž napomáhat porozumění toxikologickým jevům. Pokud má přípravek farmakologické účinky, které nejsou provázeny toxickou odpovědí, nebo je působí v dávkách nižších, než jsou dávky nutné k vyvolání toxické odpovědi, musí být navíc tyto farmakologické účinky zohledněny při posuzování bezpečnosti.

Dokumentaci týkající se bezpečnosti vždy předchází podrobnosti o farmakologických zkouškách prováděných na laboratorních zvířatech a veškeré významné informace pozorované při klinických hodnoceních u cílového zvířete.

###### 3. Toxikologie

###### 3.1. Toxicita po jedné dávce

Studie akutní toxicity mohou být použity ke stanovení

- možných účinků akutního předávkování u cílových druhů zvířat,
- možných účinků náhodného podání lidem,
- dávek, které mohou být využity ve zkouškách po opakovaných dávkách.

Zkoušky toxicity po jedné dávce musí odhalit akutní toxické účinky látky a časový průběh jejich začátku a odeznění.

Zkouška toxicity po jedné dávce se za běžných okolností provede nejméně na dvou druzích savců. Jeden druh savce může být popřípadě nahrazen druhem zvířete, pro které je veterinární přípravek určen. Za normálních okolností se zkoušejí nejméně dvě rozdílné cesty podání. Jedna z těchto cest smí být shodná s cestou nebo podobná cestě, která je navrhovaná pro cílové druhy. Jestliže se předpokládá významná expozice uživatele přípravku, například inhalací nebo kontaktem s kůží, musí být tyto cesty zkoušeny.

K omezení počtu a utrpení zvířat zařazených do zkoušení jsou vyvíjeny stále nové protokoly pro zkoušení toxicity po jedné dávce. Zkoušky prováděné v souladu s těmito novými postupy budou přijaty, pokud budou řádně validovány, stejně jako studie prováděné v souladu se zavedenými mezinárodně uznávanými pokyny.

### 3.2. Toxicita po opakovaných dávkách

Zkoušky toxicity po opakovaných dávkách jsou určeny k odhalení jakýchkoli fyziologických a/nebo patologických změn vyvolaných opakovaným podáním hodnocené léčivé látky nebo kombinace léčivých látek a ke stanovení, jak tyto změny souvisí s dávkováním.

V případě látek nebo přípravků určených výlučně k použití u zvířat, která nejsou určena k produkci potravin, je za normálních okolností dostatečná jedna zkouška toxicity po opakovaných dávkách u jednoho druhu laboratorních zvířat. Tuto zkoušku lze nahradit zkouškou prováděnou u cílového druhu zvířat. Frekvence a cesta podání a trvání zkoušky se zvolí s ohledem na navrhované podmínky klinického použití. Zkoušející uvede důvody pro rozsah a trvání zkoušky a zvolené dávky.

V případě látek nebo přípravků určených k použití u zvířat určených k produkci potravin musí být zkouška provedena nejméně u dvou druhů zvířat, z nichž jeden není hlodavec. Zkoušející uvede důvody pro volbu druhů, s ohledem na dostupné znalosti o metabolismu přípravku u zvířat a u člověka. Zkoušená látka se podává dutinou ústní. Trvání zkoušky musí být nejméně 90 dnů. Zkoušející zřetelně uvede své důvody pro volbu metody, frekvence podávání a délku zkoušek.

Nejvyšší dávka se za normálních okolností zvolí tak, aby se ukázaly škodlivé účinky. Nejnižší dávka by neměla vyvolat žádné známky toxického působení.

Hodnocení toxických účinků musí být založeno na sledování chování, růstu, hematologických parametrů a fyziologických zkoušek, zejména zkoušek vztahujících se k exkrečním orgánům, a dále na pitevních zprávách a doprovodných histologických údajích. Volba a rozsah každé skupiny zkoušek závisí na použitém druhu zvířat a na stavu vědeckého poznání v daném čase.

V případě nových kombinací známých látek, které byly zkoušeny v souladu s ustanoveními zákona a jeho prováděcích předpisů, smí zkoušející zkoušky toxicity po opakovaných dávkách, po předložení svých důvodů, vhodně pozměnit, s výjimkou případů, kdy zkoušky toxicity prokázaly zesílení toxických účinků nebo nové toxické účinky.

### 3.3. Snášlivost u cílových druhů zvířat

Musí být předloženy podrobnosti o veškerých příznacích nesnášlivosti, které byly pozorovány při studiích provedených u cílových druhů zvířat v souladu s požadavky části 4 kapitoly I, oddílu B. Uvedou se příslušné zkoušky, dávky, při kterých se nesnášlivost projevila, a příslušné druhy a plemena. Dále se uvedou podrobnosti o veškerých neočekávaných fyziologických změnách.

### 3.4. Reprodukční toxicita, včetně teratogenních účinků

#### 3.4.1. Studie účinků na reprodukci

Účelem této studie je stanovení možného zhoršení reprodukční funkce samců nebo samic nebo škodlivých účinků na potomstvo v důsledku podávání zkoušeného přípravku nebo látky.

V případě látek nebo přípravků určených pro použití u zvířat určeným k produkci potravin musí být zkouška účinků na reprodukci provedena formou dvougenerační studie nejméně u jednoho druhu, obvykle hlodavce. Zkoušená látka nebo přípravek se podává samcům a samicím po přiměřené časové období před pářením. Podávání musí pokračovat až do odstavu F2 generace. Použijí se nejméně tři různé dávky. Nejvyšší dávka je zvolena tak, aby se ukázaly škodlivé účinky. Nejnižší dávka nesmí vyvolat žádné známky toxického působení. Hodnocení účinků na reprodukci musí být založeno na plodnosti, březosti a mateřském chování, sání mateřského mléka, růstu a vývoji potomstva F1 generace od oplození do dospělosti, vývoji F2 generace do odstavu.

#### 3.4.2. Studie embryotoxických/fetotoxických účinků, včetně teratogenních účinků

V případě látek nebo přípravků určených k podání zvířatům určeným k produkci potravin musí být provedeny studie embryotoxických/fetotoxických účinků, včetně teratogenních účinků. Tyto studie provedou nejméně u dvou druhů savců, obvykle hlodavce a králíka. Podrobnosti o zkoušce (počet zvířat, dávky, doba, ve které jsou podávány, a kritéria pro hodnocení výsledků) se stanoví vzhledem ke stavu vědeckého poznání v době, kdy je předložena žádost a na úrovni statistické významnosti, kterou by měly výsledky dosáhnout. Zkoušku na hlodavcích lze spojit se zkouškou účinků na reprodukční funkci.

V případě látek nebo přípravků, které nejsou určeny pro použití u zvířat určených k produkci potravin musí být studie embryotoxických/fetotoxických účinků, včetně teratogenních účinků, provedena na nejméně jednom druhu, který může být cílovým druhem, pokud je přípravek určen k použití u zvířat, která by mohla být použita k dalšímu chovu.

#### 3.5. Mutagenní účinky

Zkoušky mutagenních účinků mají hodnotit potenciál látky působit přenosné změny v genetické výbavě buněk.

Veškeré nové látky určené k použití ve veterinárních přípravcích se hodnotí s ohledem na mutagenní vlastnosti.

Počet a typ zkoušek a kritéria pro hodnocení výsledků závisí na stavu vědeckého poznání v době předložení žádosti.

#### 3.6. Karcinogenní účinky

Dlouhodobé zkoušky karcinogenity u zvířat se obvykle vyžadují u látek, kterým budou vystaveni lidé, a to

- u látek, které mají blízkou chemickou podobnost se známými karcinogeny,
- u látek, které při zkoušení mutagenních účinků poukázaly na možnou přítomnost karcinogenních účinků,
- u látek, které vyvolaly podezřelý projev v rámci zkoušení toxicity.

Při navrhování zkoušek karcinogenity a hodnocení jejich výsledků se zohlední stav vědeckých znalostí v době podání žádosti.

#### 3.7. Výjimky

Pokud je přípravek určen k topickému použití, posoudí se systémová absorpce u cílových druhů zvířat. Pokud se prokáže, že je systémová absorpce zanedbatelná, nemusí být prováděny zkoušky toxicity po opakované dávce, zkoušky reprodukční toxicity a zkoušky karcinogenity, s výjimkou případů, kdy

- lze za stanovených podmínek použití, očekávat pozření přípravku zvířetem, nebo
- přípravek může být přítomen v potravinách získaných z ošetřených zvířat (přípravky určené k podání do vemene).

#### 4. Další požadavky

##### 4.1. Imunotoxicita

Pokud účinky pozorované při zkouškách toxicity po opakované dávce u zvířat zahrnují specifické změny hmotnosti lymfoidních orgánů nebo histologické změny a změny v buněčném profilu lymfoidních tkání, kostní dřeně nebo periferních leukocytů, zkoušející posoudí potřebu provedení dalších zkoušek účinků přípravku na imunitní systém.

Při navrhování těchto zkoušek a hodnocení jejich výsledků se zohlední stav vědeckých znalostí v době podání žádosti.

##### 4.2. Mikrobiologické vlastnosti reziduí

###### 4.2.1. Možné účinky na střevní mikroflóru člověka

Mikrobiologické riziko, které představují rezidua antimikrobních látek pro střevní mikroflóru člověka, se zkouší v souladu se stavem vědeckých znalostí v době podání žádosti.

###### 4.2.2. Možné účinky na mikroorganismy používané pro průmyslové zpracování potravin

V některých případech může být nezbytné provést zkoušky ke stanovení, zda rezidua neovlivňují nepříznivě technologické postupy při průmyslovém zpracování potravin.

##### 4.3. Pozorování u lidí

Předloží se informace o tom, zda jsou složky veterinárního přípravku používány jako léčivé přípravky pro léčbu lidí; pokud tomu tak je, vypracuje se zpráva o veškerých pozorovaných účincích (včetně nežádoucích účinků) u lidí a o jejich příčinách v rozsahu, který může být důležitý pro hodnocení veterinárního přípravku, případně s ohledem na výsledky hodnocení v literatuře; pokud složky veterinárního přípravku samy o sobě nejsou používány nebo nejsou nadále používány jako léčivé přípravky pro léčbu lidí, uvedou se důvody, proč tomu tak je.

#### 5. Ekotoxicita

5.1. Účelem studie ekotoxicity veterinárního přípravku je hodnocení možných škodlivých účinků, které může přípravek mít na životní prostředí, a stanovení veškerých opatření, která mohou být nezbytná ke snížení těchto rizik.

5.2. Hodnocení ekotoxických vlastností je povinné pro každou žádost o registraci veterinárního přípravku, kromě žádostí předkládaných podle § 27 odst. 1 zákona o léčivech.

5.3. Hodnocení se za běžných okolností provádí ve dvou fázích.

V první fázi zkoušející zhodnotí možný rozsah vystavení životního prostředí přípravku, jeho léčivým látkám nebo významným metabolitům při zohlednění

- cílových druhů zvířat a navrhovaného způsobu použití (například hromadná léčba nebo individuální léčba zvířat),
- způsobu podávání, zejména pravděpodobného rozsahu, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí,
- možného vylučování přípravku, jeho léčivých látek nebo významných metabolitů z ošetřených zvířat do životního prostředí; přetrvávání v exkretech,
- zneškodňování nepoužitého přípravku nebo odpadů pocházejících z přípravku.

5.4. Ve druhé fázi, s ohledem na rozsah vystavení životního prostředí přípravku a na dostupné informace o fyzikálně-chemických, farmakologických nebo toxikologických vlastnostech látky, které byly získány při provádění dalších zkoušek a hodnocení požadovaných zákonem a jeho prováděcími předpisy, zkoušející následně posoudí, zda je

nezbytné, aby byly provedeny další specifické zkoušky účinků přípravku na určité ekosystémy.

5.5. Podle potřeby mohou být další zkoušky požadovány pro

- osud a chování v půdě,
- osud a chování ve vodě a vzduchu,
- účinky na vodní organismy,
- účinky na další necílové organismy.

Tyto doplňující zkoušky musí být prováděny v souladu se zkušebními postupy stanovenými v příloze V směrnice Rady č. 67/348/EHS ze dne 27. června 1967 o sblížování právních a správních předpisů týkajících se klasifikace, balení a označování nebezpečných látek, nebo pokud tyto zkoušky nepostihují dostatečně konečné chování, provedou se, podle potřeby, v souladu s mezinárodně uznanými postupy pro veterinární přípravky nebo pro léčivé látky nebo vylučované metabolity. Počet a typ zkoušek a kritéria pro jejich hodnocení závisí na stavu vědeckých znalostí v době, kdy je předložena žádost o registraci.

## **Kapitola II**

### **Forma předložení údajů a dokumentů**

Jako každá odborná práce musí dokumentace týkající se zkoušek bezpečnosti obsahovat následující náležitosti

- a) úvod, ve kterém je definován předmět, spolu s veškerými využitelnými odkazy na publikované údaje;
- b) podrobné určení sledované látky, včetně
  - mezinárodního nechráněného názvu (INN),
  - názvu dle Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (IUPAC),
  - CAS čísla (Chemical Abstract Service)
  - léčebného a farmakologického zařídění,
  - synonym a zkratk,
  - strukturního vzorce,
  - molekulárního vzorce,
  - molekulové hmotnosti,
  - čistoty,
  - kvalitativního a kvantitativního složení nečistot,
  - popisu fyzikálních vlastností,
  - bodu tání,
  - bodu varu,
  - tenze par,
  - rozpustnosti ve vodě a v organických rozpouštědlech vyjádřené v g/l, s uvedením teploty,
  - hustoty,
  - indexu lomu, optické otáčivosti atd.;
- c) podrobný experimentální protokol uvádějící důvody, proč nebyly provedeny některé z výše uvedených zkoušek, popis metod, použitých zařízení a látek, podrobnosti o druhu, plemeni nebo linii zvířat, kde byla získána, jejich počet a podmínky, za kterých byla držena a krmena, z nichž mimo jiné vyplývá, zda byla prosta specifikovaných patogenů (SPF);



- d) veškeré získané výsledky, ať příznivé nebo nepříznivé. Původní údaje musí být popsány dostatečně podrobně, aby bylo možné kritické hodnocení výsledků nezávislé na jejich interpretaci autorem. Výsledky mohou být provázeny názornými příklady;
- e) statistické hodnocení výsledků, pokud to vyžaduje zkušební protokol, a rozptyl dat;
- f) objektivní diskusi o získaných výsledcích, vedoucí k závěru o bezpečnosti látky, o její šíři bezpečnosti u pokusných zvířat a u cílových zvířat a její možné vedlejší účinky, o možnostech jejího využití, o jejích aktivních hladinách dávkování a veškerých možných inkompatibilitách;
- g) podrobný popis a vyčerpávající diskusi o výsledcích studie bezpečnosti reziduí v potravinách a o jejich významu pro hodnocení možných rizik, která představují rezidua pro člověka. Po této diskusi musí následovat návrhy, kterými se zajistí, aby bylo veškeré nebezpečí pro člověka odstraněno využitím mezinárodně uznaných kritérií pro hodnocení, jak jsou například neúčinné toxické dávky u zvířat, návrhy na volbu bezpečnostního faktoru a na přijatelnou denní dávku (ADI);
- h) vyčerpávající diskusi o veškerých rizicích pro osoby, které připravují přípravek nebo jej podávají zvířatům, následovanou návrhy na příslušná opatření k omezení těchto rizik;
- i) vyčerpávající diskusi o rizicích, která mohou použití veterinárního přípravku představovat pro životní prostředí, následovanou vhodnými návrhy k omezení těchto rizik;
- j) veškeré informace nezbytné k co nejpodrobnějšímu seznámení klinických lékařů s využitelností navrhovaného přípravku. Diskuse bude doplněna informacemi týkajícími se vedlejších účinků a možné léčby akutních toxických reakcí u zvířat, kterým byl přípravek podán;
- k) závěrečnou zprávu odborníka, ve které je uvedena podrobná kritická analýza výše uvedených informací s ohledem na stav vědeckých znalostí v době, kdy je předložena žádost, spolu s podrobným souhrnem všech výsledků příslušných zkoušek bezpečnosti a s přesnými odkazy na publikované údaje.

## B. ZKOUŠENÍ REZIDUÍ

### Kapitola I Provedení zkoušek

#### 1. Úvod

Pro účely této přílohy znamenají „rezidua“ veškeré léčivé látky nebo jejich metabolity, které zůstávají v mase nebo v dalších produktech určených k výživě lidí získaných od zvířat, kterým byl příslušný přípravek podán.

Účelem sledování reziduí je stanovení, zda a případně za jakých podmínek a v jakém rozsahu, přetrvávají rezidua v produktech určených k výživě lidí získaných od ošetřených zvířat, a zjištění ochranných lhůt, které musí být dodrženy k zabránění všem rizikům pro zdraví člověka nebo potíží při průmyslovém zpracování potravin.

Hodnocení rizika spojeného s rezidui zahrnuje stanovení, zda jsou rezidua přítomná ve zvířatech ošetřených za doporučených podmínek, a zjištění účinků těchto reziduí.

V případě veterinárních přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin, musí dokumentace týkající se reziduí prokázat,

- a) v jakém rozsahu a po jakou dobu přetrvávají rezidua veterinárního přípravku nebo jeho metabolity ve tkáních ošetřených zvířat nebo v potravinách získaných od těchto zvířat;
- b) že k prevenci veškerých rizik pro zdraví spotřebitele potravin získaných od ošetřených zvířat nebo potíží při průmyslovém zpracování potravin je možné stanovit reálnou ochrannou lhůtu, kterou lze za praktických podmínek chovu zvířat dodržet;

- c) že jsou k ověření dodržování ochranné lhůty dostupné praktické analytické metody vhodné pro rutinní použití.

## 2. Metabolismus a kinetika reziduí

### 2.1. Farmakokinetika (absorpce, distribuce, biotransformace, vylučování)

Účelem farmakokinetických studií ve vztahu k reziduím veterinárních přípravků je hodnocení absorpce, distribuce, biotransformace a vylučování přípravků u cílových druhů zvířat.

Cílovým zvířatům se podává v maximální doporučené dávce konečný přípravek nebo přípravek, který je bioekvivalentní.

S ohledem na způsob podání se plně popíše rozsah absorpce přípravku. Pokud je prokázáno, že systémová absorpce přípravků pro topické podání je zanedbatelná, nejsou další studie reziduí požadovány.

Popíše se distribuce přípravku u cílových druhů zvířat; zohlední se možnost vazby na bílkoviny plazmy nebo pasáž do mléka nebo vajec a akumulace lipofilních látek.

Popíše se cesty vylučování přípravku z cílových druhů zvířat. Stanoví se a charakterizují hlavní metabolity.

### 2.2. Snižování obsahu (deplece) reziduí

Účelem těchto studií, kterými se měří rychlost snižování obsahu reziduí v cílových zvířatech po posledním podání přípravku, je stanovení ochranných lhůt.

V různých časových obdobích po podání konečné dávky přípravku pokusným zvířatům se příslušnými fyzikálními, chemickými nebo biologickými metodami stanoví přítomné množství reziduí; uvedou se technické postupy a spolehlivost a citlivost použitých metod.

## 3. Rutinní analytické metody pro stanovení reziduí

Musí být navrženy analytické postupy, které mohou být provedeny v rámci rutinního vyšetřování a které mají hladinu citlivosti umožňující, aby byla s jistotou stanovena překročení maximálních limitů reziduí povolených v právních předpisech.

Navržená analytická metoda se podrobně popíše. Musí být validována a musí být dostatečně robustní pro použití za běžných podmínek rutinního monitorování reziduí.

Popíše se následující charakteristiky:

- specifická,
- správnost, včetně citlivosti,
- přesnost,
- mez detekce,
- mez stanovitelnosti,
- praktičnost a použitelnost za běžných laboratorních podmínek,
- vnímavost k interferenci.

Vhodnost navrhované analytické metody se hodnotí s ohledem na stav vědeckých a technických znalostí v době, kdy je předložena žádost.

## Kapitola II Forma předložení údajů a dokumentů

Jako v případě jiných vědeckých prací musí dokumentace týkající se zkoušení reziduí obsahovat následující náležitosti

- a) úvod definující předmět, včetně veškerých použitelných publikovaných odkazů;
- b) podrobné určení přípravku, včetně
- složení,
  - čistoty,

- identifikace šarže,
  - vztahu ke konečnému přípravku,
  - zvláštní aktivity a radiologické čistoty značených látek,
  - umístění značených atomů v molekule;
- c) podrobný experimentální protokol uvádějící důvody, proč nebyly provedeny některé výše uvedené zkoušky, popis použitých metod, přístrojů a látek, podrobnosti o druhu, plemeni a linii zvířat, odkud byla zvířata získána, počet zvířat a podmínky, za kterých byla zvířata držena a krmena;
- d) veškeré získané výsledky, příznivé i nepříznivé. Původní údaje musí být popsány dostatečně podrobně, aby bylo možné kritické hodnocení výsledků nezávislé na jejich interpretaci autorem. Výsledky mohou být provázeny názornými prostředky;
- e) statistické hodnocení výsledků, pokud to vyžaduje zkušební protokol, a rozptyl dat;
- f) objektivní diskusi o získaných výsledcích, spolu s návrhy na maximální limity reziduí pro léčivé látky obsažené v přípravku, s uvedením příslušných indikátorových reziduí a cílových tkání a s návrhy na ochranné lhůty nezbytné k zajištění toho, aby v potravinách získaných od ošetřených zvířat nebyla přítomna žádná rezidua, která by mohla představovat riziko pro spotřebitele;
- g) závěrečnou zprávu odborníka, ve které je uvedena podrobná kritická analýza výše uvedených informací s ohledem na stav vědeckých znalostí v době, kdy je předložena žádost, spolu s podrobným souhrnem výsledků zkoušek reziduí a přesnými odkazy na publikované údaje.

## ČÁST 4

### Předklinické zkoušení a klinické hodnocení

Údaje a dokumentace přikládané k žádostem o registraci podle § 24 odst. 5 písm. i) a podle § 27 zákona o léčivech musí být předloženy v souladu s ustanoveními této části.

## Kapitola I

### Požadavky na předklinické zkoušení

Předklinické studie jsou nezbytné ke stanovení farmakologické aktivity a snášenlivosti přípravku.

#### A. FARMAKOLOGIE

##### A.1. Farmakodynamika

Studie farmakodynamiky musí sledovat dvě rozdílná hlediska:

Za prvé se dostatečně popíše mechanismus působení a farmakologické účinky, na kterých je založeno doporučené používání v praxi. Výsledky se vyjadřují kvantitativně (s využitím například křivek postihujících závislost účinku na dávce, účinku na čase apod.) a pokud možno ve srovnání s látkou se známou účinností. Pokud se pro danou léčivou látku uvádí větší účinnost, musí být rozdíl prokázán a musí být prokázáno, že je statisticky významný.

Za druhé zkoušející uvede obecné farmakologické hodnocení léčivé látky, se zvláštním odkazem na možné vedlejší účinky. Obecně musí být sledovány hlavní funkce.

Zkoušející stanoví vliv, který má cesta podání, složení přípravku atd. na farmakologickou aktivitu léčivé látky.

Hodnocení se posílí, pokud se doporučená dávka blíží dávce, která může působit nežádoucí účinky.

Experimentální techniky, nejedná-li se o standardní postupy, se popíší tak podrobně, aby je bylo možné opakovat, a zkoušející stanoví jejich platnost. Experimentální výsledky se zřetelně vyloží a v případě některých zkoušek se uvede jejich statistická významnost.

Pokud nejsou uvedeny dobré důvody pro opačný postup, rovněž se zhodnotí jakékoliv kvantitativní změny odpovědí vznikající v důsledku opakovaného podání látky.

Kombinace léčivých látek může vyplývat buď z farmakologických údajů a/nebo z klinických indikací. V prvním případě musí farmakodynamické nebo farmakokinetické studie prokázat ty interakce, které mohou činit samotnou kombinaci výhodnou pro klinické použití. V druhém případě, pokud je vědecké odůvodnění kombinace léčivých látek hledáno na základě klinického sledování, zkoušející stanoví, zda lze účinky očekávané od kombinace prokázat u zvířat, a alespoň se prověří významnost veškerých nežádoucích účinků. Jestliže kombinace obsahuje novou léčivou látku, musí být tato látka předem podrobně studována.

## A.2. Farmakokinetika

V klinickém kontextu jsou obecně užitečné základní farmakokinetické informace týkající se nové léčivé látky.

Farmakokinetické cíle lze rozdělit do dvou hlavních oblastí:

- a) popisná farmakokinetika, která vede k hodnocení základních parametrů, jako je vylučování látky z těla, distribuční objem nebo objemy, průměrný retenční čas atd.
- b) použití těchto parametrů ke sledování vztahů mezi režimem dávkování, plazmatickými a tkáňovými koncentracemi a farmakologickými, léčebnými nebo toxickými účinky.

U cílových druhů zvířat je provedení farmakokinetických studií v zásadě nezbytné, aby byla používána léčiva s nejvyšší možnou účinností a bezpečností. Tyto studie jsou zvláště užitečné jako pomoc klinickým lékařům při stanovení režimu dávkování (cesta a místo podání, dávka, interval dávkování, počet podání atd.) a k přijetí režimů dávkování v souladu s některými populačními proměnnými (např. věk, onemocnění). Tyto studie mohou být účinnější u více zvířat a obecně poskytují více informací než klasické studie ke stanovení dávky.

V případě nových kombinací známých látek, které byly zkoušeny dle ustanovení zákona o léčivech a jeho prováděcích předpisů, se farmakokinetické studie kombinace nepožadují, pokud může být zdůvodněno, že podání léčivých látek v dané kombinaci nemění jejich farmakokinetické vlastnosti.

### A.2.1. Biologická dostupnost/bioekvivalence

Vhodné studie biologické dostupnosti ke stanovení bioekvivalence se provedou

- v případě, kdy se provádí srovnání přípravku s upraveným složením s existujícím přípravkem,
- v případě, kdy se provádí srovnání nového způsobu nebo cesty podání se zavedeným způsobem či zavedenou cestou podání,
- ve všech případech uvedených v § 27 zákona o léčivech.

## B. SNÁŠENLIVOST U CÍLOVÝCH DRUHŮ ZVÍŘAT

Účelem této studie, která se provádí u všech druhů zvířat, pro která je přípravek určen, je provést u všech těchto druhů místní a celková hodnocení snášenlivosti určená ke stanovení tolerovaných dávek, které musí být natolik široké, aby umožnily dostatečné meze bezpečnosti, a klinických příznaků nesnášenlivosti za použití doporučené cesty nebo cest podání, pokud toho lze dosáhnout zvyšující se léčebnou dávkou nebo trváním léčby. Zprávy o těchto hodnoceních obsahují co nejpodrobnější údaje o očekávaných farmakologických účincích a nežádoucích účincích; hodnocení nežádoucích účinků se provede s nutným zohledněním skutečnosti, že použitá zvířata mohou mít velmi vysokou hodnotu.

Přípravek musí být podáván alespoň doporučenou cestou podání.

## C. REZISTENCE

Údaje o výskytu rezistentních organismů jsou nezbytné v případě léčivých přípravků použitých k prevenci nebo léčbě infekčních chorob nebo parazitárních invazí zvířat.

### Kapitola II Požadavky na klinické hodnocení

#### 1. Obecné zásady

Účelem klinických hodnocení je prokázat nebo doložit účinek veterinárního přípravku po podání doporučené dávky, určit jeho indikace a kontraindikace podle druhu, věku, plemene a pohlaví, pokyny k jeho použití, veškeré nežádoucí účinky, které může mít, a jeho bezpečnost a snášenlivost za normálních podmínek použití.

Pokud nejsou předloženy řádné důvody, musí být klinické hodnocení provedeno s využitím zvířat v kontrolních skupinách (kontrolovaná klinická hodnocení). Dosažený účinek se porovná s účinkem placeba nebo žádného ošetření nebo s účinkem registrovaného přípravku, o kterém je známo, že má léčebný účinek. Musí být podány zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.

Uvedou se metody použité ke stanovení diagnózy. Výsledky se uvedou s využitím kvantitativních nebo konvenčních klinických kritérií. Použijí se a odůvodní se odpovídající statistické metody.

V případě veterinárního přípravku určeného primárně k použití jako stimulátor užitečnosti se zvláštní pozornost věnuje

- užitečnosti zvířat,
- kvalitě živočišné produkce (smyslové, výživové, hygienické a technologické vlastnosti),
- konverzi živin a růstu zvířete,
- obecnému zdravotnímu stavu zvířete.

Experimentální údaje musí být potvrzeny údaji získanými za praktických terénních podmínek. Pokud může žadatel prokázat, že není schopen v případě konkrétních léčebných indikací předložit komplexní údaje o léčebném účinku, protože

- indikace, pro které je příslušný přípravek určen, se vyskytují tak vzácně, že u žadatele nelze oprávněně očekávat, že předloží vyčerpávající doklady,
- za aktuálního stavu vědeckých znalostí nelze předložit vyčerpávající informace,

smí být rozhodnutí o registraci vydáno pouze za následujících podmínek:

- veterinární přípravek smí být dodáván pouze na veterinární předpis a smí být v určitých případech podáván pouze za přísného veterinárního dozoru;
- příbalová informace a veškeré další informace musí upozornit praktického veterinárního lékaře na skutečnost, že v některých konkrétních ohledech nejsou dostupné údaje týkající se příslušného přípravku doposud úplné.

#### 2. Provedení hodnocení

Všechna veterinární klinická hodnocení musí být provedena v souladu s plně posouzeným podrobným protokolem hodnocení, který je písemně zaznamenán před zahájením hodnocení. Pohoda zvířat zařazených do hodnocení je předmětem veterinárního dozoru a je plně zohledňována při přípravě jakéhokoliv protokolu hodnocení a v průběhu celého provádění hodnocení.

Požadují se předem vypracované systematické písemné postupy pro organizaci, provádění, sběr dat, dokumentaci a ověřování klinických hodnocení.

Před zahájením jakéhokoliv hodnocení musí být získán a zaznamenán informovaný souhlas majitele zvířat. Majitel zvířat musí být zejména písemně informován o důsledcích, které má

zařazení zvířat do hodnocení pro následné zacházení s ošetřenými zvířaty a pro získávání potravin od ošetřených zvířat. Kopie tohoto oznámení podepsaná a datovaná majitelem zvířat se zařadí do dokumentace hodnocení.

Pokud není hodnocení prováděno s využitím zaslepení, ustanovení zákona a jeho prováděcích předpisů (např. § 37 zákona o léčivech), které se týkají údajů pro označování na obalu veterinárních přípravků, se uplatní obdobně pro označování na obalu přípravků určených k použití ve veterinárních klinických hodnoceních. Ve všech případech se v označení na obalu uvedou výrazně a nesmazatelně slova „Pouze k použití ve veterinárním klinickém hodnocení“.

### **Kapitola III**

#### **Údaje a dokumenty**

Jako každá vědecká práce musí dokumentace týkající se účinnosti obsahovat úvod, ve kterém je definován předmět, spolu s uvedením veškerých užitečných odkazů na odbornou literaturu. Celá předklinická a klinická dokumentace musí být dostatečně podrobná, aby umožnila objektivní úsudek. Žadatelé musí být podány zprávy o všech studiích a hodnoceních, příznivých i nepříznivých.

#### **1. Záznamy o předklinických pozorováních**

Vždy, když je to možné, uvedou se údaje o výsledcích

- a) zkoušek prokazujících farmakologické působení;
- b) zkoušek prokazujících farmakologické mechanismy, které jsou podkladem léčebného účinku;
- c) zkoušek prokazujících hlavní farmakokinetické procesy.

Pokud se v průběhu zkoušek vyskytnou neočekávané výsledky, tyto výsledky se podrobně popíší.

Dále se u všech předklinických studií uvedou následující údaje:

- a) shrnutí;
- b) podrobný experimentální protokol, ve kterém je uveden popis metod, použitého zařízení a látek, podrobnosti jako druh, věk, hmotnost, pohlaví, počet, plemeno nebo linie zvířat, identifikace zvířat, dávka, cesta a rozvrh podávání;
- c) případné statistické hodnocení výsledků;
- d) objektivní diskuse o získaných výsledcích vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

Pokud některý z těchto údajů úplně nebo částečně chybí, podá se vysvětlení.

#### **2.1. Záznamy o klinických pozorováních**

Veškeré údaje každý zkoušející předloží v případě individuálního ošetření na individuálních záznamových arších a v případě hromadného ošetření na hromadných záznamových arších.

Předložené údaje mají následující formu:

- a) jméno, adresa, funkce a kvalifikace pověřeného zkoušejícího;
- b) místo a datum provedení ošetření; jméno a adresa majitele zvířat;
- c) podrobnosti o protokolu hodnocení s uvedením popisu použitých metod, včetně metod náhodného výběru a zaslepení, podrobnosti jako cesta podání, časový rozvrh podávání, dávka, identifikace zvířat zařazených do hodnocení, druh, plemeno nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav;
- d) způsob chovu a krmení, s uvedením složení krmiva a povahy a množství všech doplňkových látek obsažených v krmivu;
- e) anamnéza (co možná nejúplnější), výskyt a průběh všech interkurentních onemocnění;

- f) diagnóza a použité prostředky pro její stanovení;
- g) příznaky a závažnost onemocnění, pokud je v souladu s konvenčními kritérii;
- h) přesné určení přípravku pro klinické hodnocení použitého v hodnocení;
- i) dávkování přípravku, způsob, cesta a frekvence podávání a případná opatření přijatá při podávání (délka podání injekce atd.)
- j) délka trvání ošetřování a období následného pozorování;
- k) veškeré podrobnosti týkající se přípravků (jiných než zkoušený přípravek), které byly podány v období, kdy jsou zvířata vyšetřována, před nebo současně se zkoušeným přípravkem, a v případě současného podání podrobnosti o pozorovaných interakcích;
- l) veškeré výsledky klinických hodnocení (včetně nepříznivých nebo negativních výsledků) s úplným uvedením klinických pozorování a výsledků objektivních zkoušek působení (laboratorní vyšetření, fyziologické zkoušky) požadovaných pro hodnocení žádosti; uvedou se použité techniky a vysvětlí se význam všech odchylek ve výsledcích (například odchylky v metodě, odchylky mezi jednotlivci nebo účinek medikace) doložení farmakodynamického účinku u zvířat není samo o sobě dostatečné k odůvodnění závěrů týkajících se jakéhokoliv léčebného účinku;
- m) veškeré údaje o všech nezamýšlených účincích, ať jsou škodlivé či nikoliv, a o všech opatřeních přijatých v jejich důsledku; pokud je to možné, prošetří se příčinný vztah;
- n) účinek na užitkovost zvířat (např. snáška vajec, produkce mléka a reprodukční ukazatele);
- o) účinky na kvalitu potravin získaných od ošetřených zvířat, zejména jde-li o přípravky určené k použití jako stimulatory užitkovosti;
- p) závěr o každém individuálním případě, nebo, u hromadného ošetřování o každém hromadném případě.

Pokud jedna nebo více položek a) až p) chybí, podá se odůvodnění.

Držitel rozhodnutí o registraci učiní veškerá nezbytná opatření, kterými zajistí, aby byly původní dokumenty, které tvořily základ předložených údajů, uchovány nejméně 5 roků po uplynutí platnosti registrace veterinárního přípravku.

## 2.2 Shrnutí a závěry klinických pozorování

U každého klinického hodnocení musí být klinická pozorování shrnuta v přehledu, ve kterém jsou uvedena hodnocení a jejich výsledky, s uvedením zejména

- a) počtu zvířat v kontrolních skupinách, počtu zvířat ošetřovaných individuálně nebo hromadně, s rozlišením podle druhu, plemene nebo linie, věku a pohlaví;
- b) počtu zvířat vyřazených předběžně z hodnocení a důvodů pro takové vyřazení;
- c) v případě zvířat z kontrolních skupin, zda
  - nebyla nijak ošetřována,
  - jim bylo podáváno placebo,
  - jim byl podáván jiný registrovaný přípravek o známém účinku,
  - jim byla podávána zkoušená léčivá látka ve formě přípravku odlišného složení nebo odlišnou cestou;
- d) frekvence pozorovaných nežádoucích účinků;
- e) pozorování týkajících se účinku na užitkovost (např. snášku vajec, produkci mléka, reprodukční ukazatele a kvalitu potravin);
- f) podrobností týkajících se pokusných zvířat, u kterých může být zvýšené riziko v důsledku jejich věku, způsobu chovu nebo krmení, nebo účelu, pro který jsou určena, nebo zvířat, jejichž fyziologický nebo patologický stav vyžaduje zvláštní zřetel;
- g) statistické hodnocení výsledků, pokud to požaduje program zkoušení.

Zkoušející na závěr vypracuje z experimentálních podkladů obecné závěry vyjadřující jeho stanovisko týkající se neškodnosti přípravku za navrhovaných podmínek použití, léčebného

účinku přípravku, spolu s veškerými užitečnými informacemi vztahujícími se k indikacím a kontraindikacím, dávkování a průměrné délce léčby a popřípadě k veškerým pozorovaným interakcím s ostatními přípravky nebo doplňkovými látkami a veškerým zvláštním opatřením, která mají být přijímána v průběhu léčby, a klinickým příznakům předávkování.

V případě přípravků obsahujících kombinaci léčivých látek zkoušející dále vypracuje závěry týkající se bezpečnosti a účinnosti přípravku ve srovnání s odděleným podáváním příslušných léčivých látek.

### 3. Závěrečná zpráva odborníka

V závěrečné zprávě odborníka se uvede podrobné kritické hodnocení celé předklinické a klinické dokumentace s ohledem na stav vědeckého poznání v době předložení žádosti spolu s podrobným shrnutím předložených výsledků zkoušek a hodnocení a přesnými odkazy na odbornou literaturu.

## B. Požadavky na imunologické veterinární přípravky

Bez dotčení zvláštních požadavků stanovených právními předpisy a předpisy Společenství pro likvidaci a tlumení nálezů zvířat, jsou pro imunologické veterinární přípravky použitelné následující požadavky

### ČÁST 1

#### Souhrn registrační dokumentace

#### A. ADMINISTRATIVNÍ ÚDAJE

Imunologický veterinární přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován názvem a názvem léčivých látek společně se silou a lékovou formou, způsobem a cestou podání a popisem konečného prodejního balení přípravku.

Uvede se jméno a adresa žadatele společně se jménem a adresou výrobce a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce nebo výrobců léčivé látky nebo látek), a případně se jménem a adresou dovozce.

Žadatel uvede počet a označení svazků dokumentace předložených se žádostí, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí jaké.

K administrativním údajům se připojí kopie dokumentu, který prokazuje, že výrobce má povolení výroby imunologických veterinárních přípravků podle § 62 a § 26 odst. 5 písm. m) zákona o léčivech (spolu s krátkým popisem místa výroby). Navíc uvede seznam organismů, se kterými se zachází v místě výroby.

Žadatel předloží seznam zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopie veškerých souhrnů údajů o přípravku podle § 26 odst. 5 písm. n) a podle § 24 odst. 11 zákona o léčivech, jak byly schváleny členskými státy Společenství, a seznam zemí, ve kterých byla žádost předložena.

#### B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku podle § 26 odst. 5 písm. l) a § 26 odst. 7 a § 27 odst. 11 zákona o léčivech.

Dále žadatel poskytne jeden nebo více vzorků nebo návrhů obalu imunologického veterinárního přípravku, společně s příbalovou informací, pokud je požadována.

#### C. ZPRÁVY ODBORNÍKŮ

Podle § 26 odst. 6 a § 27 odst. 12 zákona o léčivech musí být zprávy odborníků předloženy ke všem aspektům dokumentace.



Každá zpráva odborníka musí obsahovat kritické zhodnocení různých zkoušek nebo hodnocení, které byly provedeny v souladu se zákonem o léčivech a jeho prováděcími předpisy, a uvést veškeré údaje významné pro hodnocení. Odborník musí uvést své stanovisko, zda byly poskytnuty dostatečné záruky týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti příslušného přípravku. Pouhé shrnutí faktů není dostatečné.

Všechny důležité údaje se shrnou v dodatku ke zprávě odborníka, včetně úpravy do tabulek nebo grafů, je-li to možné. Zpráva odborníka a souhrny musí obsahovat přesné křížové odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.

Každá zpráva odborníka musí být připravena vhodně kvalifikovanou a zkušenou osobou. Musí být podepsána a datována odborníkem a ke zprávě se připojí krátká informace o vzdělání, praxi a profesních zkušenostech odborníka. Uvede se profesní vztah odborníka k žadateli.

## ČÁST 2

### **Analytické (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické) zkoušky imunologických veterinárních přípravků**

Všechny zkušební postupy musí odpovídat aktuálnímu stavu vědeckého pokroku a musí být validovány; předloží se výsledky validačních studií.

Všechny zkušební postupy se popíší dostatečně přesně a podrobně, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost příslušného orgánu; jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity, se dostatečně podrobně popíší, případně s přiloženým nákresem. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy. V případě zkušebních postupů uvedených v Evropském lékopisu, Českém lékopisu nebo lékopisu členského státu Společenství může být tento popis nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

#### **A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH**

Údaje a dokumentace, které musí být přiloženy k žádostem o registraci podle § 26 odst. 5 písm. b) zákona o léčivech, se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

##### **1. Kvalitativní údaje**

„Kvalitativními údaji“ o všech složkách přípravku se rozumí označení nebo popis

- léčivé látky či léčivých látek,
- složek adjuvans,
- pomocné látky či pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně konzervačních látek, stabilizátorů, emulgátorů, barviv, zchutňovadel, aromatických látek, identifikátorů, atd.,
- složek lékové formy podávané zvířatům.

Tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o obalu a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude imunologický veterinární přípravek používán nebo podáván a které budou s přípravkem dodávány.

##### **2. „Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek imunologických veterinárních přípravků, se nehledě na použití ostatních ustanovení § 26 odst. 5 písm. b) zákona o léčivech rozumí**

- v případě látek uvedených v Evropském lékopisu, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v Českém lékopisu nebo lékopisu jednoho z členských států Společenství, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis,

- v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací, který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název nebo přesné vědecké označení, se popisují údaji o původu a způsobu přípravy, s případným doplněním jakýchkoliv jiných důležitých podrobností,
- v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směrnicí Rady 78/25/EHS.

### 3. Kvantitativní údaje

Při uvádění „kvantitativních údajů“ o léčivých látkách imunologických veterinárních přípravků je nezbytné, kdykoliv je to možné, uvádět počet organismů, obsah specifických bílkovin, hmotnost, počet mezinárodních jednotek (IU) nebo jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce lékové formy, jednotce dávky, nebo v jednotce objemu, a s ohledem na adjuvans a pomocné látky hmotnost nebo objem každé z nich s náležitým přihlédnutím k podrobnostem stanoveným v oddílu B.

Pokud byla definována mezinárodní jednotka biologické účinnosti, použije se tato jednotka. Jednotky biologické účinnosti, pro které neexistují žádné publikované údaje, se vyjádří tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek, např. uvedením imunologického účinku, na kterém je založena metoda stanovení dávky.

### 4. Farmaceutický vývoj

Předloží se vysvětlení volby složení, složek a obalu doložené vědeckými údaji o farmaceutickém vývoji. Uvede se nadsazení s jeho zdůvodněním. Musí být prokázána účinnost všech způsobů konzervace.

## B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci se podle § 26 odst. 5 písm. d) zákona o léčivech uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň

- různá stadia výroby (včetně postupů purifikace), aby bylo možné posoudit opakovatelnost výrobního postupu a rizika nežádoucího ovlivnění konečných přípravků, jako je mikrobiologická kontaminace,
- v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity a souladu každé šarže konečného přípravku,
- uvedení látek, které nelze v průběhu výroby získat,
- podrobnosti o přípravě nerozplněného přípravku, s uvedením kvantitativních údajů o všech použitých látkách,
- uvedení stupňů výroby, ve kterých se provádí vzorkování pro kontrolní zkoušky v průběhu výrobního procesu.

## C. VÝROBA A KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN

Pro účely tohoto oddílu se „výchozími surovinami“ rozumějí všechny složky použité pro výrobu imunologického veterinárního přípravku. Kultivační média použitá pro výrobu léčivé látky se považují za samostatnou výchozí surovinu.

V případě

- léčivé látky, která není popsána v Evropském lékopisu, Českém lékopisu nebo v lékopisu členského státu Společenství,

nebo

- léčivé látky, která je popsána v Evropském lékopisu, Českém lékopisu nebo v lékopisu členského státu Společenství, pokud je vyrobena způsobem, jenž může zanechat

nečistoty neuvedené v lékopisné monografii, a pro kterou je monografie nedostatečná pro kontroly její kvality,

která je vyráběna osobou odlišnou od žadatele, může žadatel zajistit, aby podrobný popis způsobu výroby, kontroly jakosti během výroby a validace procesu byly dodány výrobcem léčivé látky přímo příslušným orgánům. V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které mohou být nezbytné, aby žadatel převzal odpovědnost za přípravku. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí soulad mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumentace a údaje přikládané k žádosti o takovou změnu se dodají příslušným orgánům.

Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle § 26 odst. 5 písm. h) a i) a podle § 27 zákona o léčivech musí obsahovat výsledky zkoušek týkajících se kontroly jakosti všech použitých složek a předkládají se v souladu s následujícími ustanoveními.

## 1. Výchozí suroviny uvedené v lékopisech

Monografie Evropského lékopisu se použijí pro všechny látky, které jsou v něm uvedeny.

Pokud jde o ostatní látky, lze u přípravků vyráběných v České republice uplatnit monografie Českého lékopisu a v případě přípravků vyráběných v jiných členských státech Společenství lze uplatnit požadavky příslušného lékopisu členského státu Společenství.

Jsou-li složky v souladu s požadavky Evropského lékopisu, Českého lékopisu nebo lékopisu jednoho z členských států Společenství, považují se ustanovení § 26 odst. 5 písm. h) zákona o léčivech za splněná. V tomto případě může být popis analytických metod nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

Odkaz na lékopisy třetích zemí může být uznán v případech, kdy látka není popsána ani v Evropském lékopisu, ani v příslušném lékopisu členského státu Společenství; v tomto případě se monografie předloží případně spolu s překladem, za který je odpovědný žadatel.

Barviva musí ve všech případech vyhovovat požadavkům směrnice 78/25/EHS.

Rutinní zkoušky prováděné u každé šarže výchozích surovin musí odpovídat těm, které jsou uvedeny v žádosti o registraci. Jestliže jsou používány jiné zkoušky než ty, které jsou uvedeny v lékopise, předloží se důkaz, že výchozí suroviny splňují požadavky daného lékopisu na jakost.

V případech, kdy by specifikace nebo jiná ustanovení uvedená v monografii Evropského lékopisu nebo v příslušném lékopisu členského státu Společenství mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, může Veterinární ústav požadovat od osoby odpovědné za uvedení přípravku na trh vhodnější specifikace.

Veterinární ústav informuje orgány odpovědné za daný lékopis. Žadatel o registraci poskytne orgánům příslušného lékopisu podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích.

V případech, kdy není výchozí surovina popsána ani v Evropském lékopisu, Českém lékopisu nebo v lékopisu členského státu Společenství, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země; v takových případech předloží žadatel kopii monografie, v případě potřeby společně s validací zkušebních postupů obsažených v monografii a případně s překladem. Pro léčivé látky se předloží průkaz schopnosti monografie kontrolovat odpovídajícím způsobem jejich jakost.

## 2. Výchozí suroviny neuvedené v lékopisu

### 2.1. Výchozí suroviny biologického původu

Popis se uvede formou monografie.

Výroba vakcín musí být pokud možno založena na systému jednotné inokulace a na zavedených buněčných bankách. Pro výrobu imunologických veterinárních přípravků

obsahujících séra se uvede původ, obecný zdravotní stav a imunologický stav zvířat, od kterých jsou získávána; musí být používány definované směsi surovin.

Původ a veškeré kroky prováděné s výchozími surovinami se popíší a dokumentují. V případě geneticky upravených výchozích surovin tyto informace obsahují podrobnosti, jako popis výchozích buněk nebo kmenů, konstrukci expresního vektoru (název, původ, funkce replikonu, promotor a další prvky regulátora), kontrolu účinné inserce sekvence DNA nebo RNA, oligonukleotidové sekvence plazmidového vektoru v buňkách, plazmid použitý pro kontransfekci, přidané nebo deletované geny, biologické vlastnosti konečného systému a exprimované geny, číslo kopie a genetickou stabilitu.

Inokula, včetně buněčných bank a neupraveného séra pro výrobu imunních sér, se zkoušejí na identitu a přítomnost cizích agens.

Předloží se informace týkající se všech použitých látek biologického původu ve všech stádiích výrobního postupu. Informace zahrnují

- podrobnosti o zdroji surovin,
- podrobnosti o veškerých prováděných úpravách, purifikaci a inaktivaci, společně s údaji o validaci těchto postupů a kontrolách prováděných v jednotlivých stádiích výrobního postupu,
- podrobnosti o všech zkouškách na kontaminaci prováděných u každé šarže látky.

Pokud je zjištěna přítomnost nebo existuje-li podezření na přítomnost cizích agens, musí být příslušná surovina vyřazena z výroby nebo použita pouze za velmi výjimečných okolností, když další zpracování přípravku zajistí jejich odstranění nebo inaktivaci; odstranění nebo inaktivace těchto cizích agens musí být prokázáno.

Pokud jsou použity buněčné banky, musí být prokázáno, že buněčné charakteristiky zůstávají nezměněny až do nejvyšší pasáže použité pro výrobu.

V případě živých oslabených vakcín se předloží průkaz stability dosaženého oslabení inokula. Pokud to požaduje Veterinární ústav, předloží se vzorky biologické výchozí suroviny nebo činidel použitých v kontrolních postupech, aby mohl Veterinární ústav zajistit provedení kontrolních zkoušek.

## 2.2. Výchozí suroviny, které nemají biologický původ

Popis se uvede formou monografie s následujícími náležitostmi

- název výchozí suroviny splňující požadavky oddílu A bodu 2 se doplní všemi obchodními nebo vědeckými synonymy,
- popis výchozí suroviny uvedený formou podobnou té, která je používána v popisné části látek v Evropském lékopisu,
- funkce výchozí suroviny,
- způsob identifikace,
- čistota se popisuje ve vztahu k celkovému množství očekávaných nečistot, zejména těch, které mohou mít škodlivý účinek, a případně těch, které by s ohledem na kombinaci látek, jichž se žádost týká, mohly nežádoucím způsobem ovlivnit stabilitu přípravku nebo zkreslit analytické výsledky, předloží se krátký popis provedených zkoušek k určení čistoty každé šarže výchozí suroviny.
- uvedou se všechna zvláštní opatření, která mohou být nezbytná při skladování výchozí suroviny, a v případě potřeby maximální doba skladování.

## D. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ TÝKAJÍCÍ SE PREVENCE PŘENOSU ZVÍŘECÍCH SPONGIFORMNÍCH ENCEFALOPATIÍ

Žadatel musí prokázat, že veterinární přípravek je vyráběn v souladu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím veterinárních léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Veterinárním ústavem, který

je vypracován v souladu s pokynem Komise zveřejněným ve svazku 7 publikace „Pravidla pro léčivé přípravky v Evropské unii“.

#### **E. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ V PRŮBĚHU VÝROBNÍHO PROCESU**

1. Údaje a dokumenty přiložené k žádosti o registraci obsahují podle § 26 odst. 5 písm. h) a i) a podle § 27 zákona o léčivech údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny ve stadiu meziproduktu výrobního procesu za účelem ověření souladu výrobního procesu a konečného přípravku.

2. V případě inaktivovaných nebo detoxikovaných vakcín, musí být inaktivace nebo detoxikace zkoušeny v každém výrobním cyklu bezprostředně po proběhnutí procesu inaktivace nebo detoxikace.

#### **F. KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU**

Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle § 26 odst. 5 písm. h) a i) a podle § 27 zákona o léčivech obsahují údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku. Pokud existují příslušné monografie a pokud se použijí zkušební postupy a limity jiné, než jsou ty, které jsou uvedeny v monografiích Evropského lékopisu, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v Českém lékopisu nebo v lékopisu některého členského státu Společenství, předloží se průkaz, že by konečný přípravek, pokud by byl zkoušen podle daných monografií, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu. V žádosti o registraci se uvedou ty zkoušky, které jsou prováděny u reprezentativních vzorků každé šarže konečného přípravku. Uvede se frekvence zkoušek, které nejsou prováděny u každé šarže. Uvedou se limity pro propouštění.

##### **1. Obecné vlastnosti konečného přípravku**

Určité zkoušky obecných vlastností přípravku musí být vždy zařazeny mezi zkoušky konečného přípravku, a to i v případě, že byly provedeny v průběhu výrobního procesu.

Tyto zkoušky, jsou-li použitelné, se týkají kontroly průměrných hmotností a maximálních odchylek, mechanických, fyzikálních nebo mikrobiologických zkoušek, fyzikálních vlastností, jako jsou hustota, pH, index lomu atd. Pro každou z těchto vlastností žadatel pro každý jednotlivý případ určí specifikace s příslušnými přípustnými limity.

##### **2. Identifikace a stanovení obsahu léčivé látky nebo léčivých látek**

U všech zkoušek se uvede s dostatečně přesnými podrobnostmi popis metod analýzy konečného přípravku, aby je bylo možné snadno opakovat.

Stanovení biologické účinnosti léčivé látky nebo léčivých látek se provede buď u průměrného reprezentativního vzorku výrobní šarže, nebo u určitého počtu jednotek lékové formy analyzovaných jednotlivě.

Pokud je to nezbytné, provede se specifická zkouška identifikace.

V určitých výjimečných případech, pokud by stanovení obsahu léčivých látek, které jsou velmi početné nebo přítomné ve velmi nízkých množstvích, vyžadovalo složité, obtížně proveditelné zkoušení každé výrobní šarže, může být stanovení obsahu jedné nebo více léčivých látek v konečném přípravku vynecháno za výslovné podmínky, že jsou taková stanovení prováděna ve stadiu meziproduktů výrobního procesu v co možná nejpozdějším stadiu výrobního procesu. Tato úleva nesmí být rozšířena na charakterizaci daných látek. Tento zjednodušený postup se doplní metodou kvantitativního hodnocení umožňující

příslušným orgánům ověřit, že je imunologický veterinární přípravek v souladu se svým složením poté, co byl uveden na trh.

### 3. Identifikace a stanovení obsahu adjuvans

Pokud jsou k dispozici zkušební postupy, musí být u konečného přípravku ověřeno množství a povaha adjuvans a jeho složek.

### 4. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

Pokud je to nutné, musí být pomocná látka nebo pomocné látky podrobeny alespoň zkouškám totožnosti.

Zkušební postup navržený pro identifikaci barviv musí umožnit ověření, že jsou takové látky uvedeny v seznamu přiloženém ke směrnici 78/25/EHS.

Zkoušky horního a spodního limitu je povinné pro konzervační látky; zkoušky horního limitu jsou povinné pro jakoukoliv jinou pomocnou látku, která může být příčinou nežádoucího účinku.

### 5. Zkoušky bezpečnosti

Kromě výsledků zkoušek předložených v souladu s částí 3 uvedou se údaje o zkouškách bezpečnosti. Tyto zkoušky spočívají nejlépe ve studiích předávkování prováděných alespoň u jednoho z nejcitlivějších cílových druhů a alespoň doporučenou cestou podání, která představuje největší riziko.

### 6. Zkoušky na sterilitu a čistotu

V souladu s povahou imunologického veterinárního přípravku, způsobem a podmínkami výroby se provedou příslušné zkoušky k průkazu nepřítomnosti kontaminace cizími agens nebo jinými látkami.

### 7. Inaktivace

Je-li to na místě, provede se u přípravku v konečném vnitřním obalu zkouška k ověření inaktivace.

### 8. Reziduální vlhkost

Každá šarže lyofilizovaného přípravku musí být zkoušena na obsah reziduální vlhkosti.

### 9. Soulad mezi jednotlivými šaržemi

K zajištění toho, aby byla účinnost jednotlivých šarží opakovatelná, a k průkazu splnění specifikací musí být u každého konečného nerozplněného přípravku nebo u každé šarže konečného přípravku provedeny zkoušky účinnosti, s příslušnými limity, založené na metodách prováděných *in vitro* nebo *in vivo*, včetně příslušných referenčních látek, jsou-li dostupné; za výjimečných okolností, smí být zkoušení účinnosti prováděno ve stadiu meziproduktu výrobního procesu, v co možná nejpozdější fázi výrobního procesu.

## G. ZKOUŠKY STABILITY

Údaje a dokumentace přikládáné k žádosti o registraci podle § 26 odst. 5 písm. h) a i) zákona o léčivech musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

Uvede se popis zkoušek, na jejichž základě byla stanovena doba použitelnosti navržená žadatelem. Tyto zkoušky musí být vždy studiemi prováděnými v reálném čase; provedou se u dostatečného počtu šarží vyrobených v souladu s popsáním výrobním postupem a u přípravků skladovaných v konečném vnitřním obalu nebo konečných vnitřních obalech; tyto zkoušky zahrnují biologické a fyzikálně-chemické zkoušky stability.

Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrženou dobu použitelnosti za všech doporučených podmínek skladování.

V případě přípravků podávaných v krmivu se rovněž uvedou informace o době použitelnosti přípravku v různých stadiích přimíchání do krmiva, pokud je zamícháván v souladu s doporučenými pokyny.

Pokud konečný přípravek vyžaduje před podáním rekonstituci, jsou nutné podrobnosti o navrhované době použitelnosti přípravku rekonstituovaného v souladu s doporučením. Předloží se údaje dokládající navrhovanou dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku.

### **ČÁST 3**

#### **Zkoušení bezpečnosti**

#### **A. ÚVOD**

1. Zkoušky bezpečnosti musí prokázat možná rizika imunologického veterinárního přípravku, která se mohou vyskytnout za navržených podmínek použití u zvířat; tato rizika se hodnotí ve vztahu k možným přínosům přípravku.

Pokud imunologický veterinární přípravek obsahuje živé organismy, zejména takové, které mohou být rozšiřovány vakcinovanými zvířaty, zhodnotí se možné riziko pro nevakcinovaná zvířata stejného nebo jiného druhu, která mohou být vystavena přípravku.

2. Údaje a dokumentace přikládané k žádosti o registraci podle § 26 odst. 5 písm. i) zákona o léčivech musí být předloženy v souladu s požadavky oddílu B.

3. Laboratorní zkoušky se provádí vždy ve shodě se zásadami správné laboratorní praxe.

#### **B. OBECNÉ POŽADAVKY**

1. Zkoušky bezpečnosti se provádějí u cílových druhů zvířat.

2. Použitá dávka musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a obsahujícímu maximální titr nebo účinnost, pro kterou je žádost předložena.

3. Vzorek použitý pro zkoušení bezpečnosti se odebere z šarže nebo šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsáním v žádosti o registraci.

#### **C. LABORATORNÍ ZKOUŠKY**

1. Bezpečnost podání jedné dávky

Imunologický veterinární přípravek musí být podáván v doporučené dávce a všemi doporučenými cestami podání zvířatům všech druhů a kategorií, pro které je určen, včetně nejmladších zvířat, u kterých má být podáván. Zvířata musí být pozorována a vyšetřována na příznaky systémových nebo místních reakcí. Pokud je to na místě, tyto studie zahrnují podrobné postmortální makroskopické a mikroskopické vyšetření místa podání. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitečnosti.

Zvířata musí být pozorována a vyšetřována až do doby, kdy už nelze očekávat výskyt reakcí, období pozorování a vyšetřování zvířat však vždy trvá nejméně 14 dnů po podání.

2. Bezpečnost jednoho podání zvýšené dávky

Zvýšená dávka imunologického veterinárního přípravku musí být podána všemi doporučenými cestami podání zvířatům nejcitlivějších kategorií cílových druhů. Zvířata musí být pozorována a vyšetřována na příznaky systémových a místních reakcí. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitečnosti.

Zvířata musí být pozorována a vyšetřována nejméně po dobu 14 dnů po podání.

### 3. Bezpečnost po opakovaném podání jedné dávky

Opakované podání jedné dávky může být nezbytné k odhalení veškerých nežádoucích účinků vyvolaných takovým podáním. Tyto zkoušky se provádějí u nejcitlivějších kategorií cílových druhů, s využitím doporučené cesty podání.

Zvířata musí být pozorována a vyšetřována nejméně po dobu 14 dnů po posledním podání na příznaky systémových a místních reakcí. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitekosti.

### 4. Vyšetření reprodukčních ukazatelů

Vyšetření reprodukčních ukazatelů se zvaží, pokud údaje naznačují, že výchozí surovina, ze které je přípravek odvozen, může být potenciálním rizikovým faktorem. Vyšetří se reprodukční ukazatele samců a nebřezích a březích samic po podání doporučené dávky všemi doporučenými cestami podání. Dále se vyšetří škodlivé účinky na potomstvo, včetně teratogenních a abortivních účinků.

Tyto studie mohou tvořit část studií bezpečnosti popsaných v odstavci 1.

### 5. Vyšetření imunitních funkcí

Pokud by imunologický veterinární přípravek mohl nepříznivě ovlivnit imunitní odpověď vakcinovaného zvířete nebo jeho potomstva, provedou se vhodné zkoušky imunitních funkcí.

### 6. Zvláštní požadavky na živé vakcíny

#### 6.1. Šíření vakcinačního kmene

Musí být vyšetřeno šíření vakcinačního kmene z vakcinovaných na nevakcinovaná cílová zvířata, a to s využitím doporučené cesty podání, která může s největší pravděpodobností působit šíření. Navíc může být nezbytné vyšetřit šíření na necílové druhy, které by mohly být vysoce vnímavé k živému vakcinačnímu kmeni.

#### 6.2. Šíření ve vakcinovaném zvířeti

Trus, moč, mléko, vejce, sekrety dutiny ústní, nosní a další sekrety musí být zkoušeny na přítomnost organismu. Dále mohou být nezbytné studie šíření vakcinačního kmene v těle, se zvláštní pozorností k predilekčním místům replikace organismu. Tyto studie se provedou v případě živých vakcín pro dobře zavedená zoonotická onemocnění zvířat určených k produkci potravin.

#### 6.3. Reverze k virulenci oslabených vakcín

Reverze k virulenci musí být vyšetřena u materiálu z úrovně pasáže, která je mezi matečným inokulem a konečným přípravkem nejméně oslabena. Úvodní vakcinace se provede s použitím doporučené cesty podání, která může nejpravděpodobněji vést k reverzi k virulenci. Provede se nejméně pět následných pasáží u zvířat cílového druhu. Pokud to není technicky možné v důsledku toho, že se organismus nereplikuje odpovídajícím způsobem, u cílového druhu se provede tolik pasáží, kolik je možno provést. Pokud je to nezbytné, může být mezi dvěma pasážemi *in vivo* provedeno pomnožení organismů *in vitro*. Pasáže se provedou cestou podání, která nejpravděpodobněji povede k reverzi k virulenci.

#### 6.4. Biologické vlastnosti vakcinačního kmene

K co možná nejpřesnějšímu stanovení charakteristických biologických vlastností vakcinačního kmene (např. neurotropismus) může být potřebné provedení dalších zkoušek.



### 6.5. Rekombinace nebo předávání genomu kmenů

Musí být diskutována pravděpodobnost rekombinace nebo předávání genomu s terénními nebo dalšími kmeny.

### 7. Studie reziduí

U imunologických veterinárních přípravků není za běžných okolností nutné provést studii reziduí. Pokud jsou však při výrobě imunologického veterinárního přípravku použity adjuvans anebo konzervační látky, posoudí se možnost veškerých reziduí, která zůstávají v potravinách. Pokud je to nezbytné, prošetří se účinky těchto reziduí. V případě živých vakcín proti zoonotickým onemocněním může být dále kromě studií popsanych v odstavci 6.2 požadováno stanovení reziduí v místě podání.

Předloží se návrh na ochrannou lhůtu a dostatečnost ochranné lhůty musí být diskutována ve vztahu k veškerým studiím reziduí, které byly provedeny.

### 8. Interakce

Musí být uvedeny veškeré známé interakce s dalšími přípravky.

## D. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

S výjimkou odůvodněných případů, laboratorní výsledky se doplní podpůrnými údaji ze studií prováděných v terénních podmínkách.

## E. EKOTOXICITA

Účelem studie ekotoxicity imunologického veterinárního přípravku je zhodnotit možné škodlivé účinky, které může použití přípravku způsobit životnímu prostředí, a stanovit veškerá bezpečnostní opatření, která mohou být nezbytná k omezení těchto rizik.

Hodnocení ekotoxicity je, s výjimkou žádostí předkládaných podle § 27 odst. 1 zákona o léčivech, povinné pro všechny žádosti o registraci imunologického veterinárního přípravku.

Toto hodnocení se za běžných okolností provádí ve dvou fázích.

První fáze hodnocení se provede vždy: zkoušející zhodnotí možný rozsah vystavení životního prostředí přípravku, jeho léčivým látkám nebo významným metabolitům, při zohlednění

- cílových druhů a navrhovaného způsobu použití (např. hromadné podání nebo podání jednotlivému zvířeti),
- způsobu podání, zejména pravděpodobného rozsahu, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí,
- možného vylučování přípravku, jeho léčivých látek nebo významných metabolitů ošetřenými zvířaty do životního prostředí, přetrvávání v těchto výměšcích,
- nakládání s nepoužitým přípravkem nebo odpady z tohoto přípravku.

Pokud závěry první fáze poukazují na možné vystavení životního prostředí přípravku, žadatel přikročí k druhé fázi a zhodnotí možnou ekotoxicitu přípravku. Pro tento účel posoudí rozsah a délku trvání vystavení životního prostředí přípravku a informace o fyzikálně-chemických, farmakologických a toxikologických vlastnostech látky získané při provádění dalších zkoušek a hodnocení požadovaných zákonem o léčivech a jeho prováděcími předpisy. Pokud je to nezbytné, provedou se další vyšetření vlivu přípravku (půda, voda, vzduch, vodní systémy, necílové organismy).

Tato další vyšetření týkající se imunologických veterinárních přípravků nebo léčivých látek nebo případných vylučovaných metabolitů se provedou v souladu se zkušebními protokoly stanovenými v příloze V směrnice Rady 67/548/EHS ze dne 27. června 1967 o sbližování právních a správních předpisů týkajících se klasifikace, balení a označování nebezpečných látek, nebo pokud tyto protokoly dostatečně nepostihují celou problematiku, v souladu

s dalšími mezinárodně uznávanými protokoly. Počet a typy zkoušek a kritéria pro jejich hodnocení závisí na stavu vědeckých znalostí v době, kdy je předložena žádost.

## **ČÁST 4**

### **Zkoušky účinnosti**

#### **A. ÚVOD**

1. Účelem hodnocení popsaných v této části je prokázat nebo potvrdit účinnost imunologického veterinárního přípravku. Veškerá tvrzení uváděná žadatelem s ohledem na vlastnosti, účinky a použití přípravku musí být v celém rozsahu podpořena výsledky specifických hodnocení obsažených v žádosti o registraci.

2. Údaje a dokumenty, které jsou předkládány s žádostí o registraci podle § 24 odst. 5 písm. i) a podle § 27 zákona o léčivech, musí být předloženy v souladu s níže uvedenými ustanoveními.

3. Veškerá veterinární klinická hodnocení se provádějí v souladu s plně posouzeným podrobným protokolem hodnocení, který musí být písemně zaznamenán před zahájením hodnocení. Pohoda zvířat zařazených do hodnocení je předmětem veterinárního dozoru a je plně zohledněna při přípravě jakéhokoliv protokolu hodnocení a v průběhu celého provádění hodnocení.

Požadují se předem vypracované systematické písemné postupy pro organizaci, provádění, sběr údajů, dokumentaci a ověřování klinických hodnocení.

4. Před zahájením jakéhokoliv hodnocení musí být získán a dokumentován informovaný souhlas majitele zvířat, která mají být zařazena do hodnocení. Majitel zvířat musí být zejména písemně informován o následcích zařazení ošetřovaných zvířat do hodnocení s ohledem na další zacházení s těmito zvířaty nebo s ohledem na získávání potravin od ošetřených zvířat. Kopie tohoto oznámení podepsaná a datovaná majitelem zvířat je součástí dokumentace hodnocení.

5. Pokud není hodnocení prováděno s využitím zaslepení, použijí se ustanovení zákona o léčivech a jeho prováděcích předpisů pro označování přípravků obdobně pro označení přípravků určených k použití ve veterinárních klinických hodnoceních. Ve všech případech se v označení uvedou výrazně a nerasmazatelně slova „Pouze pro použití ve veterinárním klinickém hodnocení“

#### **B. OBECNÉ POŽADAVKY**

1. Volba vakcinačního kmene musí být zdůvodněna na základě epizootologických údajů.

2. Hodnocení účinnosti prováděné v laboratoři se provádí formou kontrolovaných hodnocení, s využitím neošetřovaných zvířat v kontrolních skupinách.

Obecně jsou tato hodnocení doplněna hodnoceními prováděnými za terénních podmínek, včetně neošetřovaných kontrolních zvířat.

Veškerá hodnocení se popíší pomocí dostatečně přesných podrobností, aby je bylo možno zopakovat v kontrolních hodnoceních prováděných na žádost příslušných orgánů. Zkoušející prokáže platnost veškerých použitých technik. Všechny výsledky se uvedou tak přesně, jak je to jen možné.

Musí být podány zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.

3. Účinnost imunologického veterinárního přípravku se prokáže pro všechny kategorie všech druhů zvířat, pro které je vakcinace doporučena, všemi doporučenými cestami podání a s využitím navrženého časového rozvrhu podávání. Odpovídajícím způsobem se zhodnotí vliv pasivně získaných a mateřských protilátek na účinnost vakcíny. Veškerá tvrzení týkající se nástupu a trvání ochrany se doloží údaji z hodnocení.
4. Musí být prokázána účinnost každé složky polyvalentních a kombinovaných imunologických veterinárních léčivých přípravků. Pokud je přípravek doporučen k podání v kombinaci s dalším veterinárním léčivým přípravkem nebo k současnému podání s dalším veterinárním přípravkem, musí být prokázáno, že jsou tyto přípravky kompatibilní.
5. Pokud je přípravek součástí vakcinačního schématu navrženého žadatelem, musí být prokázán účinek primovakcinace či revakcinace nebo přispění přípravku k účinnosti celého schématu.
6. Použitá dávka musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a obsahujícímu minimální titr nebo účinnost, pro kterou je žádost předložena.
7. Vzorky použité pro hodnocení účinnosti se získávají z šarže nebo šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsáním v žádosti o registraci.
8. V případě diagnostických imunologických veterinárních přípravků podávaných zvířatům žadatel uvede, jak mají být interpretovány reakce na přípravek.

### **C. HODNOCENÍ PROVÁDĚNÁ V LABORATOŘI**

1. Prokázání účinnosti se zásadně provádí za řádně kontrolovaných laboratorních podmínek čelenží po podání imunologického veterinárního přípravku cílovému zvířeti za doporučených podmínek použití. Pokud je to možné, musí podmínky, za kterých je čelenž provedena, napodobovat přirozené podmínky infekce, například s ohledem na množství čelenžních organismů a způsob podání čelenže.
2. Pokud je to možné, stanoví se a dokumentuje imunitní mechanismus (buněčná/humorální imunita, místní/generalizovaná odpověď, třídy imunoglobulinů), který je zahájen po podání imunologického veterinárního přípravku cílovým zvířatům doporučenou cestou podání.

### **D. HODNOCENÍ PROVÁDĚNÁ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH**

1. S výjimkou odůvodněných případů se výsledky laboratorních hodnocení doplní údaji hodnocení prováděných v terénních podmínkách.
2. Pokud laboratorní hodnocení nemohou poskytnout podklady pro hodnocení účinnosti, je možné uznat pouze hodnocení provedená v terénních podmínkách.

## **ČÁST 5**

### **Údaje a dokumenty týkající se zkoušení bezpečnosti a hodnocení účinnosti imunologických veterinárních léčivých přípravků**

#### **A. ÚVOD**

Jako každá vědecká práce musí dokumentace týkající se bezpečnosti a účinnosti obsahovat úvod, ve kterém je definován předmět a jsou uvedeny zkoušky, které byly provedeny

v souladu s částmi 3 a 4, a shrnutí, spolu s odkazy na publikovanou literaturu. Pokud nejsou některé ze zkoušek či hodnocení uvedených v částech 3 nebo 4 uvedeny, podá se odůvodnění.

## **B. LABORATORNÍ STUDIE**

U všech studií musí být uvedeny následující údaje:

1. shrnutí;
2. název osoby, která studie provedla;
3. podrobný experimentální protokol, ve kterém je uveden popis metod, použitých zařízení a látek, podrobnosti, jako je druh, plemeno nebo linie zvířat, kategorie zvířat, odkud byla získána, jejich identifikace a počet, podmínky, za kterých byla držena a krmena (mimo jiné s uvedením, zda byla prosta specifikovaných patogenů nebo specifikovaných protilátek, typu a množství veškerých doplňkových látek obsažených v krmivu), dávka, cesta, rozvrh a data podání, popis použitých statistických metod;
4. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo, nebo zda nebyla nijak ošetřována;
5. všechna obecná a individuální pozorování a získané výsledky (s uvedením průměrů a standardních odchylek), příznivé i nepříznivé. Údaje se popíší dostatečně podrobně, aby bylo možné výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem. Primární údaje se předloží ve formě tabulek. K vysvětlení a doložení mohou být výsledky provázeny reprodukcemi záznamů, mikrosnímky atd.;
6. povaha, frekvence a trvání pozorovaných vedlejších účinků;
7. počet zvířat vyřazených předčasně ze studií a důvody pro jejich vyřazení;
8. statistické hodnocení výsledků, pokud to požaduje program zkoušení, a rozptyl v datech;
9. výskyt a průběh veškerých interkurentních onemocnění;
10. veškeré podrobnosti týkající se přípravků (jiných než zkoušený přípravek), které musely být podány v průběhu studie;
11. objektivní diskuse o získaných výsledcích, která vede k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

## **C. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH**

Údaje týkající se studií prováděných v terénních podmínkách musí být dostatečně podrobné, aby bylo možné přijmout objektivní stanovisko. Musí obsahovat následující náležitosti:

1. shrnutí;
2. jméno, adresu, funkci a kvalifikaci pověřeného zkoušejícího;
3. místo a datum podání, jméno a adresu majitele zvířete nebo zvířat; u hospodářských zvířat název, adresu a registrační číslo hospodářství podle úřední evidence,
4. podrobnosti o protokolu hodnocení, s uvedením popisu metod, použitých zařízení a látek, podrobnosti jako cesta podání, rozvrh podávání, dávka, kategorie zvířat, délka pozorování, sérologická odpověď a další vyšetření provedená u zvířat po podání;
5. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo, nebo zda nebyla nijak ošetřena;
6. identifikaci ošetřených zvířat a zvířat v kontrolních skupinách (podle situace hromadná nebo individuální), jako je druh, plemena nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, kategorie, fyziologický stav;
7. krátký popis způsobu chovu a výživy, s uvedením typu a množství veškerých doplňkových látek obsažených v krmivu;
8. veškeré údaje týkající se pozorování, parametrů užitečnosti a výsledků (s uvedením průměrů a směrodatných odchylek); pokud byly prováděny zkoušky a měření u jednotlivých zvířat, uvedou se individuální údaje;

9. veškerá pozorování a výsledky studií, příznivé i nepříznivé, s kompletním uvedením pozorování a výsledků objektivních zkoušek působení požadovaných pro hodnocení přípravku; uvedou se použité techniky a vysvětlí se význam všech odchylek ve výsledcích;
10. účinek na užitkovost zvířat (např. snášku vajec, mléčnou produkci, reprodukční ukazatele);
11. počet zvířat vyřazených předčasně ze studií a důvody pro jejich vyřazení;
12. povahu, frekvenci a trvání pozorovaných nežádoucích účinků;
13. výskyt a průběh jakýchkoliv interkurentních onemocnění;
14. veškeré podrobnosti týkající se přípravků (jiných než zkoušený přípravek), které byly podány před nebo současně se zkoušeným přípravkem nebo v období pozorování; podrobnosti o všech pozorovaných interakcích;
15. objektivní diskusi o získaných výsledcích, vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

#### **D. OBECNÉ ZÁVĚRY**

Uvedou se obecné závěry týkající se výsledků zkoušek a hodnocení provedených v souladu s částmi 3 a 4. Musí obsahovat objektivní diskusi o všech získaných výsledcích a vést k závěru o bezpečnosti a účinnosti imunologického veterinárního přípravku.

#### **E. ODKAZY NA LITERATURU**

Uvedou se podrobně odkazy na literaturu zmiňované ve shrnutí uvedeném v rámci oddílu A.

## **ODDÍL II**

### **POŽADAVKY NA OBSAH A ČLENĚNÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTACE PŘÍKLÁDANÝCH K ŽÁDOSTI O ZJEDNODUŠENOU REGISTRACI VETERINÁRNÍCH HOMEOPATICKÝCH PŘÍPRAVKŮ**

K žádosti o zjednodušenou registraci veterinárních homeopatických přípravků se přikládají údaje a dokumenty dokládající zejména farmaceutickou jakost a homogenitu šarží příslušného přípravku.

K žádosti se přikládají vždy alespoň:

1. Administrativní údaje, obsahující
  - název přípravku,
  - označení základní látky nebo látek s uvedením vědeckého názvu nebo lékopisného názvu základní látky,
  - stupeň či stupně ředění,
  - způsob a cestu podání,
  - cílové druhy zvířat,
  - velikost balení, druh obalu,
  - obchodní firma a sídlo žadatele o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání žadatele o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí nebo výrobcích, neshoduje-li se s osobou žadatele o registraci,
  - počet a označení jednotlivých svazků dokumentace, charakteristiku předložených vzorků,

- uvedení všech míst výroby a pro každé místo výroby s uvedením výrobních operací, které jsou zde prováděny a s dokladem, že výrobce je držitelem platného povolení k výrobě veterinárních přípravků v příslušném rozsahu,
  - seznam zemí, kde je přípravek zaregistrován nebo kde je o jeho registraci žádáno, včetně kopií veškerých rozhodnutí o registraci nebo jiných povoleních k uvádění na trh, a seznam zemí, kde byla žádost o registraci přípravku zamítnuta nebo vzata zpět z důvodu bezpečnosti přípravku,
  - jeden nebo více vzorků nebo návrh vnitřního a vnějšího prodejního obalu přípravku.
2. Dokumentace obsahující údaje o způsobu výroby a kontroly základní látky nebo látek a dokládající údaje o homeopatické povaze základní látky nebo látek s odkazem na odbornou literaturu; v případě homeopatických imunologických veterinárních přípravků obsahujících látky biologického původu se dále uvede popis opatření k zajištění nepřítomnosti patogenních organismů v přípravku.
3. Výrobní a kontrolní dokumentace pro každou lékovou formu a popis způsobu ředění a potence.
4. Údaje prokazující stabilitu přípravku.
5. Návrh na ochrannou lhůtu

### ODDÍL III

#### KRITÉRIA PRO DOKLÁDÁNÍ DOBŘE ZAVEDENÉHO LÉČEBNÉHO POUŽITÍ SLOŽKY ČI SLOŽEK VETERINÁRNÍHO PŘÍPRAVKU

K doložení, že složka nebo složky veterinárních přípravků, nejde-li o složky imunologických veterinárních přípravků, u kterých se dobře zavedené léčebné použití neuplatní, mají dobře zavedené léčebné použití s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, se použijí tato pravidla:

- a) doloží se doba, po kterou je složka nebo složky, které obsahuje veterinární přípravek, používány při poskytování veterinární péče s tím, že tato doba nezbytná pro doložení dobře zavedeného léčebného použití je obvykle alespoň 10 roků od prvního systematického a dokumentovaného používání složky na území České republiky nebo členských států Společenství,
- b) doloží se veškeré aspekty bezpečnosti a účinnosti složky nebo složek pro všechny cílové druhy zvířat podle Oddílu I této přílohy formou odkazů na odbornou literaturu, kopií plných textů publikovaných v literatuře, monografií a přehledů publikované odborné literatury, popřípadě doplněnými studiemi nebo hodnoceními provedenými žadatelem; předloží se veškeré dostupné příznivé i nepříznivé údaje,
- c) zvláštní pozornost se věnuje jakýmkoliv chybějícím údajům a předloží se zdůvodnění, že je doložena účinnost nebo přijatelná úroveň bezpečnosti pro jednotlivé cílové druhy zvířat, i když chybí některé údaje,
- d) předloží se podrobný popis postupu, který byl použit při vyhledávání publikované literatury a zdůvodnění pro zařazení příslušných odkazů k dané žádosti,
- e) zpráva odborníka zdůvodní závažnost a využitelnost všech předložených údajů, včetně údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku, který má být uveden na trh; zváží se, zda přípravek, pro který existují údaje v odborné literatuře, může být navzdory

existujícím rozdílům považován za podobný přípravek, kterému bude udělena registrace,

- f) v předložené dokumentaci se dále zohledňují zkušenosti s jinými přípravky obsahujícími stejné složky po uvedení na trh.

## ODDÍL IV

### ODPOVĚDNOST ODBORNÍKŮ PODÍLEJÍCÍCH SE NA SESTAVENÍ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE

Údaje a dokumenty přikládané k žádostem o registraci jsou před předložením Veterinárnímu ústavu sestaveny odborníky s nezbytnou technickou nebo odbornou kvalifikací.

Podle jejich příslušné kvalifikace je úlohou odborníků:

- a) provádět takovou činnost, která spadá do jejich specializace (analytická činnost, farmakologie a podobné experimentální vědy, klinická hodnocení), a popisovat objektivně získané výsledky kvalitativním a kvantitativním způsobem;
- b) popisovat svá pozorování v souladu s touto přílohou a uvádět
  1. v případě analytiků, zda veterinární přípravek odpovídá uvedenému složení, a uvést zdůvodnění kontrolních metod použitých výrobcem,
  2. v případě farmakologů a příslušně kvalifikovaných specialistů toxicitu veterinárního přípravku a pozorované farmakologické vlastnosti a dále, zda po podání veterinárního přípravku, za běžných podmínek použití a při dodržení doporučené ochranné lhůty, neobsahují potraviny získané od ošetřených zvířat rezidua, která by mohla představovat riziko pro zdraví spotřebitele,
  3. v případě klinických lékařů, zda u zvířat ošetřených veterinárním přípravkem zjistili účinky odpovídající informacím předloženým výrobcem podle § 27 zákona o léčivech, zda je veterinární přípravek dobře snášen, jakou dávku navrhují a jaké jsou kontraindikace a případné nežádoucí účinky;
- c) předkládat odůvodnění pro případné využití odkazů na zveřejněné údaje podle § 27 odst. 12 zákona o léčivech.

## ODDÍL V

### **PODMÍNKY, ZA KTERÝCH LZE STANOVIT, ŽE VETERINÁRNÍ PŘÍPRAVEK URČENÝ PRO ZVÍŘATA, OD KTERÝCH JSOU ZÍSKÁVÁNY ŽIVOČIŠNÉ PRODUKTY PRO VÝŽIVU ČLOVĚKA, LZE VYDÁVAT BEZ LÉKAŘSKÉHO PŘEDPISU**

(1) O veterinárním přípravku určeném pro zvířata, od kterých jsou získávány živočišné produkty pro výživu člověka, lze rozhodnout, že jej lze vydávat bez lékařského předpisu, pokud jsou splněny všechny následující podmínky:

- a) podávání veterinárního přípravku nevyžaduje žádné zvláštní znalosti nebo schopnosti,
- b) veterinární přípravek nepředstavuje přímé nebo nepřímé riziko pro ošetřené zvíře nebo zvířata, osobu podávající přípravek ani pro životní prostředí, a to ani při jeho nesprávném použití;
- c) souhrn údajů o veterinárním přípravku neobsahuje upozornění na možné závažné nežádoucí účinky, které mohou vzniknout i v důsledku jeho správného použití,
- d) předmětný veterinární přípravek ani jiný veterinární přípravek obsahující stejnou léčivou látku nebyl předmětem častého předkládání zpráv o závažných nežádoucích účincích,
- e) souhrn údajů o přípravku neuvádí kontraindikace spojené s ostatními běžně používanými veterinárními přípravky, jejichž výdej není vázán na lékařský předpis,
- f) nejsou stanoveny zvláštní podmínky pro uchovávání veterinárního přípravku,
- g) veterinární přípravek nepředstavuje riziko pro bezpečnost spotřebitele, pokud jde o zbytky léčivých nebo pomocných látek obsažených v přípravku v potravinách získaných od zvířat, u kterých byl takový přípravek použit, a to ani v případě jeho nesprávného použití,
- h) veterinární přípravky nepředstavuje riziko pro zdraví veřejnosti nebo zdraví zvířat s ohledem na vývoj rezistence k antimikrobním látkám nebo k antihelmintikům, a to ani v případě jeho nesprávného použití.



## Obsah a členění souhrnu údajů o přípravku

**A.** V případě humánních přípravků se v souhrnu údajů o přípravku uvádějí níže uvedené údaje, které jsou blíže specifikovány v pravidelně aktualizovaných šablonách na webových stránkách agentury.

### 1. Název přípravku

Uvede se název přípravku následovaný silou a lékovou formou.

### 2. Kvalitativní i kvantitativní složení

Uvádějí se léčivé látky, a to za použití jejich běžných názvů v latinské verzi; v případě, že tyto názvy nejsou stanoveny, se použijí obvykle používané názvy. Pomocné látky se uvedou pouze v případě, že jsou významné pro vlastnosti přípravku a jejich znalost je podstatná pro správné použití přípravku. Úplný seznam pomocných látek se uvede v bodě 6.1.

### 3. Léková forma

Lékovou formou se rozumí výsledná podoba přípravku, která je určena farmaceutickou formou přípravku, způsobem jeho podání, popřípadě i druhem obalu. Dále se uvádí popis přípravku, a pokud je půlicí rýha, odůvodní se, proč je zavedena.

### 4. Klinické údaje

#### 4.1 *Terapeutické indikace*

Indikace se vztahují co nejpřesněji k výsledkům provedených klinických hodnocení. Vyznačuje se použití: léčba, prevence nebo diagnóza.

#### 4.2 *Dávkování a způsob podání*

Uvádí se

- dávkování pro každou indikaci pro jednotlivé věkové kategorie a dávkování při jaterním či ledvinném selhání nebo při dialýze; dávkování se popíše velikostí dávky, intervalem mezi dávkami a dobou trvání léčby,
- možnost podávání dětem,
- nejvyšší denní dávka a nejvyšší dávka pro celou léčbu,
- doporučení pro sledování plazmatických hladin léčiva či jiných ukazatelů jeho účinků.

#### 4.3 *Kontraindikace*

#### 4.4 *Zvláštní upozornění a opatření pro použití*

Uvádějí se

- upozornění na nežádoucí účinky farmakodynamické skupiny, do které je daný přípravek řazen, nebo daného přípravku za běžného způsobu užití,
- upozornění na nežádoucí účinky, ke kterým dochází ve zvláštních případech, zejména u starších osob a při ledvinném, jaterním nebo srdečním selhání,
- popis způsobu použití přípravku u rizikových skupin pacientů,
- postupy, jak předcházet nežádoucím účinkům,
- zvláštní opatření, která musí učinit pacient či osoba, která s přípravkem zachází, jde-li o imunobiologický přípravek.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Uvádějí se pouze klinicky významné interakce s přípravky použitými pro tutéž indikaci, interakce s přípravky pro jiné indikace a interakce související se způsobem života, např. interakce s potravinami.

Pro každou interakci se uvádí mechanismus, je-li známý; vliv na hladinu léčivé látky v plazmě a na laboratorní a klinické parametry; upozornění na kontraindikaci současného podání s jinými léčivy a případná opatření při současném užívání s jinými léčivy, zejména úprava dávkování.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Uvádějí se

- výsledky reprodukčních a fertilitních studií na zvířatech; zkušenosti s léčivem u lidí a posouzení rizika v jednotlivých obdobích těhotenství,
- možnost použití přípravku u těhotných žen a u žen ve fertilním věku,
- doporučení, zda pokračovat v kojení s udáním pravděpodobnosti a závažnosti výskytu nežádoucích účinků pro dítě; tyto údaje se uvádějí, jsou-li léčivá látka nebo její metabolity vylučovány do mateřského mléka.

Z pohledu vlivu na plod je třeba hodnotit všechny složky přípravku, nejen léčivou látku.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Uvede se údaj o ovlivnění pozornosti. Na základě farmakodynamického profilu, hlášených nežádoucích účinků a ovlivnění pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů se rozdělují přípravky do 3 skupin ovlivnění pozornosti

- bezpečné nebo s nepravděpodobným ovlivněním,
- s pravděpodobností mírného ovlivnění,
- s pravděpodobností výrazného ovlivnění, potenciálně nebezpečné.

V případech pravděpodobného mírného nebo výrazného ovlivnění pozornosti se uvede varování.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky jsou tříděny dle systémově-orgánových tříd terminologie MedDRA. V každé třídě jsou nežádoucí účinky řazeny sestupně dle očekávané frekvence výskytu. Uvedou se poznatky o konkrétním přípravku i poznatky o jeho jednotlivých složkách. Uvádí se též možnost vzniku závislosti.

#### **4.9 Předávkování**

Uvádějí se zkušenosti s předávkováním u zvířat; zkušenosti s předávkováním u lidí; léčba předávkování u lidí.

### **5. Farmakologické vlastnosti**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Uvádějí se

- farmakoterapeutická skupina, ATC kód,
- mechanismus účinku, je-li znám,
- farmakodynamické vlastnosti, pokud mají vztah k použití přípravku.

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Uvádějí se

- podstatné informace o vlastnostech léčivé látky, zejména její absorpce a biologická dostupnost z lékové formy přípravku, včetně vlivu potravy, dále se uvádějí údaje o distribuci v organismu, biotransformaci a eliminaci,
- údaje získané u pacientů, zejména jakékoliv známé vztahy mezi plazmatickou či krevní koncentrací a terapeutickými či nežádoucími účinky a vliv věku, polymorfního metabolismu a patologických stavů na farmakokinetické ukazatele.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Uvádějí se veškeré informace, které jsou důležité pro lékaře z hlediska bezpečnosti přípravku při použití ve schválených indikacích a které nejsou uvedeny v jiné části souhrnu údajů o přípravku.

## **6. Farmaceutické údaje**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Uvedou se kvalitativně v českém názvosloví všechny pomocné látky obsažené v přípravku.

### **6.2 Inkompatibility**

Uvádějí se

- fyzikální nebo chemické inkompatibility, které přicházejí v úvahu při mísení přípravků nebo při současném podávání,
- významnější problémy sorpce na injekční stříkačky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Uvádí se doba použitelnosti v neporušeném obalu a, pokud je to potřebné, též po naředění, po přípravě dle návodu nebo po prvním otevření.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uvedou se zvláštní opatření potřebná pro uchovávání přípravku, týkající se zejména teploty, světelných podmínek a vlhkosti, nebo se uvede, že uchovávání přípravku zvláštní opatření nevyžaduje. Pokud je to potřebné, uvedou se zvláštní opatření pro uchovávání přípravku po naředění, po přípravě podle návodu nebo po prvním otevření.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Uvádějí se

- postupy při likvidaci nebo odkaz na právní předpisy pro odpady,
- údaje o úpravě přípravku, jestliže přípravek není určen k přímému užití a je potřebné jej před podáním upravit,
- speciální pokyny v případě zvláštního způsobu použití nebo druhu obalu,
- nutnost použití speciálního zařízení k aplikaci přípravku.

## **7. Držitel rozhodnutí o registraci**

Uvádí se obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání, jde-li o fyzickou osobu.

## **8. Registrační číslo**

## **9. Datum první registrace / prodloužení registrace**

## **10. Datum revize textu**

## **11. Dozimetrie**

V případě radiofarmak se uvedou podrobnosti o vnitřní radiační dozimetrii.

## **12. Návod pro přípravu radiofarmak**

Podrobný návod pro přípravu v čase potřeby, včetně kontroly jakosti připraveného radiofarmaka, a popřípadě maximální doba uchovávání, po kterou bude jakýkoliv meziprodukt nebo radiofarmakum připravené k použití odpovídat příslušným specifikacím.

**B.** V případě veterinárních přípravků se v souhrnu údajů o přípravku uvádějí následující údaje:

### **1. Název přípravku**

Uvede se název přípravku následovaný silou a lékovou formou.

### **2. Složení kvalitativní i kvantitativní**

V případě léčivých látek se uvádějí úplné údaje, tj. kvalitativní i kvantitativní složení. V případě látek pomocných se uvádí pouze složení kvalitativní, další údaje se uvádějí v případě, že je to nezbytné z důvodu správného používání přípravku.

Názvy látek se uvádějí za použití běžných názvů; v případě že tyto názvy nejsou stanoveny, použijí se odborné názvy.

### **3. Léková forma**

Je popsána v souladu s Evropským lékopisem nebo Českým lékopisem. Pokud lékopis příslušné lékové formy neuvádí, smí být kombinací standardních lékových forem uvedených v lékopise takováto léková forma vytvořena.

## **4. Klinické údaje**

### **4.1 Cílové druhy**

Uvádějí se druhy a kategorie zvířat.

### **4.2 Indikace s uvedením cílových druhů zvířat**

Uvádějí se podrobně všechny indikace, pro které je veterinární přípravek určen. Dále se uvede, zda je přípravek určen pro profylaktické, léčebné nebo diagnostické účely.

### **4.3 Kontraindikace**

Uvádějí se absolutní kontraindikace, kdy veterinární přípravek nesmí být podáván.

Uvádějí se kontraindikace zejména ve vztahu k cílovým druhům a kategoriím zvířat, ke způsobu a cestě podání či současnému podání jiných přípravků včetně jiných veterinárních přípravků. Kontraindikace mohou dále představovat konkrétní klinické diagnózy, interkurentní onemocnění, věk nebo pohlaví.

Pokud přípravek obsahuje léčivé látky, pro něž nebyly stanoveny maximální limity reziduí pro mléko či vejce, obsahuje tento oddíl příslušné informace a odkaz na bod 5.11 Ochranné lhůty.

### **4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh**

Uvádějí se podrobné, jasné a přesné informace o veškerých fyzikálně chemických, farmakologických, toxikologických či klinických údajích, jejichž znalost je nezbytná k zajištění bezpečného a účinného používání veterinárního přípravku.

#### **4.5 Zvláštní upozornění včetně zvláštních opatření určených osobám, které podávají veterinární přípravek zvířatům**

Uvádějí se veškeré informace spojené se změnou bezpečnosti a účinnosti daného přípravku ve zvláštních situacích, jako například v případě ledvinného, jaterního, srdečního selhání, mláďat nebo starších zvířat.

Obecně se nejdříve uvádí relativní kontraindikace následovaná zvláštním upozorněním.

Uvádí se dále rizika plynoucí z charakteru přípravku, při jeho přípravě a používání.

Uvádějí se ochranné prostředky, pokyny pro první pomoc při kontaktu s veterinárním přípravkem, upozornění na možnou hypersensitivitu a další.

#### **4.6 Nežádoucí účinky**

Uvádějí se ucelené informace o veškerých vedlejších, zvláště nežádoucích účincích, vyvolaných podáním příslušného veterinárního přípravku.

V tomto bodě se uvádí zejména:

- obecný popis,
- opatření, která jsou přijímána, aby se předešlo vzniku nežádoucímu účinku - s odkazem na bod 4.5,
- nežádoucí účinky objevující se s velmi nízkou frekvencí nebo s opožděným nástupem klinických příznaků, nebo které doposud nemusely být pozorovány v souvislosti s používáním příslušného přípravku, ale které se obecně vyskytují u jiných léčivých látek dané skupiny. Skutečnost, že se jedná o účinky vztažené na celou skupinu, musí být uvedena.

#### **4.7 Použití v průběhu březosti, laktace a snášky**

Uvádějí se informace nutné k bezpečnému používání veterinárního přípravku v období gravidity a laktace a v případě nosnic v období snášky.

Pokud je přípravek v období laktace či snášky kontraindikován, musí být tyto informace uvedeny v bodu 4.3.

Informace týkající se vlivu na fertilitu u obou pohlaví se uvádějí v bodech 4.3, 4.6 nebo 4.4

#### **4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce**

Uvádějí se klinicky významné interakce s dalšími použitými přípravky a veterinárními přípravky.

Uvádějí se informace o charakteru, mechanismu a účincích těchto interakcí a nápravných opatření.

#### **4.9 Podávané množství (dávkování) a cesta podání**

Dávkování pro jednotlivé cílové druhy zvířat, případně věkové kategorie, se popíše velikostí dávky, intervalem mezi podáním jednotlivých dávek a délkou léčby.

Dávka se uvádí v množství léčivé látky na kg živé hmotnosti. Kromě toho se uvádí i další způsoby dávkování, maximální dávka na místo podání, maximální denní dávku apod.

Uvádí se způsob podávání včetně cesty a místa podávání včetně instrukce pro správné použití (např. asepticky, nalačno, apod.). Dále se uvedou veškeré speciální pomůcky nutné k podání veterinárního přípravku. U veterinárních přípravků, které jsou podávány v krmivu nebo ve vodě se specifikují veškeré úpravy dávky pro zvířata trpící nechutenstvím.

#### **4.10 Předávkování (příznaky, první pomoc, antidota)**

Uvádějí se následující informace:

- klinické příznaky, jejich charakter, nástup, závažnost, trvání,
- první pomoc,
- antidota,
- dostupná symptomatická léčba.

#### **4.11 Ochranná lhůta pro jednotlivé produkty, včetně těch, pro které se žádná ochranná lhůta nestanoví.**

Uvádí se doba od skončení podávání veterinárního přípravku, po kterou jím může být nepříznivě ovlivněna zdravotní nezávadnost živočišných produktů.

Ochranné lhůty se uvádí ve dnech, v případě mléka mohou být vyjádřeny v hodinách, u ryb se uvádí ve stupňodnech.

### **5. Farmakologické vlastnosti**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### **6. Farmaceutické vlastnosti**

#### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### **6.2 Inkompatibility**

Uvádí se informace o fyzikálních nebo chemických inkompatibilitách přípravku s dalšími přípravky, se kterými bude daný přípravek pravděpodobně ředěn, mísen nebo které budou podávány současně s daným přípravkem.

V případě přípravků ředěných před parenterálním podáním se dále uvádí adsorpce přípravku na injekční stříkačky, nebo velkoobjemové parenterální obaly.

V případě medikovaných premixů se dále uvádí veškerá omezení týkající se typu krmiva, pro které je premix určen.

#### **6.3 Doba použitelnosti**

Uvádí se doba použitelnosti v neporušeném obalu, po naředění nebo rekonstituci podle návodu k použití a nebo po prvním otevření vnitřního obalu. Tyto informace se uvádějí i v případě vícedávkových veterinárních přípravků, medikovaných premixů a medikovaných krmiv.

#### **6.4 Uchovávání**

Uvádí se informace nezbytné ke správnému uchovávání přípravku, zejména teplota, expozice ke světlu a vlhkost. Pokud činí rozmezí skladovacích teplot 15 - 25 st. C<sup>0</sup> a jde-li o prostředí suché, potom se v podmínkách uchovávání uvede, že nejsou požadovány zvláštní podmínky pro uchovávání; v případě potřeby se uvedou pouze zvláštní požadavky na přístup světla.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

#### **6.6 Zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitelného veterinárního přípravku případně odpadů vzniklých v důsledku použití přípravku**

Uvádějí se informace nezbytné k bezpečnému odstranění nepoužitelného veterinárního přípravku a prostředků použitých k podání tohoto přípravku zvířatům a případně odpadů pocházejících z použití příslušného veterinárního přípravku. Dále se uvádí veškerá omezení při nakládání s odpady pocházejícími z ošetřených zvířat.

- 7. Držitel rozhodnutí o registraci**
- 8. Registrační číslo**
- 9. Datum první registrace a datum prodloužení registrace**
- 10. Datum revize textu**

## Obsah a členění příbalové informace

A. Požadavky na obsah a členění příbalové informace humánních přípravků jsou blíže specifikovány v pravidelně aktualizovaných šablonách na webových stránkách agentury.

1. Údaje uvedené v příbalové informaci musí být v souladu se souhrnem údajů o přípravku.
2. V příbalové informaci se uvádějí následující údaje:
  - a) název léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé; jestliže přípravek obsahuje až tři léčivé látky, připojí se mezinárodní nechráněný název (v latinské verzi INN) nebo, pokud neexistuje, běžný název,
  - b) léková forma a velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku,
  - c) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah všech léčivých látek vyjádřený běžným názvem v latinské verzi a kvalitativně vyjádřený obsah pomocných látek v českém názvosloví, a to pro každou variantu přípravku,
  - d) farmakoterapeutická skupina nebo způsob účinku v pojmech snadno srozumitelných pro pacienta,
  - e) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci, a případně jméno zástupce jmenovaného držitelem rozhodnutí o registraci,
  - f) terapeutické indikace,
  - g) kontraindikace,
  - h) zvláštní upozornění zaměřené na bezpečné užití přípravku, zejména možnost ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje,
  - i) interakce s jinými přípravky a jiné interakce související se způsobem života, zejména interakce s potravou, alkoholem a kouřením,
  - j) zvláštní podmínky používání pro určité kategorie uživatelů (např. děti, těhotné nebo kojící ženy, starší osoby, osoby se zvláštními patologickými stavy),
  - k) informace o pomocných látkách, jejichž znalost je důležitá pro bezpečné a účinné použití přípravku a jsou zahrnuty v pokynech vydávaných Komisí,
  - l) dávkování, zejména velikost dávky,
  - m) způsob podání, v případě potřeby i cesta podání, frekvence podávání, časový údaj, kdy se má nebo musí přípravek podávat a doba trvání léčby, pokud by měla být omezena, popřípadě se uvedou opatření v případě předávkování, způsob, jak postupovat, jestliže nebyla užita jedna nebo více dávek, nebo poukaz na riziko dopadů přerušení podávání,
  - n) výslovné doporučení, aby v případě potřeby byl konzultován lékař nebo lékárník,
  - o) popis nežádoucích účinků, které se mohou objevit při schváleném používání přípravku, a v případě potřeby také opatření, která se při jejich výskytu provedou; uvede se výzva, aby pacient oznámil svému lékaři nebo lékárníkovi jakýkoliv nežádoucí účinek, který není uveden v příbalové informaci nebo který se vyskytne v závažné míře,



- p) odkaz na údaj o ukončení použitelnosti uvedený na obalu a upozornění na zákaz používání přípravku po uplynutí doby použitelnosti, popřípadě na určité viditelné známky snížené jakosti přípravku,
- q) zvláštní opatření pro uchovávání, upozornění, že přípravek musí být uchováván mimo dosah a dohled dětí, a upozornění na postup při likvidaci,
- r) pokud je přípravek registrován postupem podle § 41 zákona o léčivech v dotčených členských státech pod různými názvy, uveďte se seznam názvů registrovaných jednotlivými členskými státy,
- s) datum poslední revize textu příbalové informace.

3. V případě radiofarmak, radionuklidových generátorů, kitů pro radiofarmaka nebo radionuklidových prekursorů se k balení přikládá podrobná příbalová informace, přičemž text této informace je v souladu s ustanoveními bodu 2. Kromě toho informace zahrnuje všechna opatření v souladu s jiným právním předpisem<sup>14)</sup>, která má uživatel a pacient učinit během přípravy a podání přípravku, a zvláštní opatření pro zneškodnění vnitřního obalu a jeho nepoužitého obsahu.

4. V případě homeopatických přípravků registrovaných postupem podle § 28 zákona o léčivech se kromě zřetelného uvedení slov „homeopatický přípravek“ v příbalové informaci uveďte:

- a) název přípravku sestávající z vědeckého názvu základní látky následovaného stupněm ředění, přičemž se k vyjádření tohoto stupně použije symbolu lékopisu, a lékovou formou; v případě, že název přípravku je smyšlený, doplní se kromě lékové formy vědecký název základní látky následovaný stupněm ředění,
- b) léková forma a velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku,
- c) vědecký název základní látky nebo základních látek, za kterým následuje stupeň ředění, přičemž se k vyjádření tohoto stupně použije symbolu lékopisu, kvalitativně vyjádřený obsah pomocných látek v českém názvosloví, a to pro každou variantu přípravku,
- d) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcu, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci, a případně jméno zástupce jmenovaného držitelem rozhodnutí o registraci,
- e) zvláštní upozornění zaměřené na bezpečné užití přípravku, zejména možnost ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje,
- f) informace o pomocných látkách, jejichž znalost je důležitá pro bezpečné a účinné použití přípravku a jsou zahrnuty v pokynech vydávaných Komisí,
- g) dávkování, zejména velikost dávky,
- h) způsob podání a v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání,
- i) výslovné doporučení, aby v případě potřeby byl konzultován lékař nebo lékárník,
- j) odkaz na údaj o ukončení použitelnosti uvedený na obalu a upozornění na zákaz používání přípravku po uplynutí doby použitelnosti, popřípadě na určité viditelné známky snížené jakosti přípravku,
- k) v případě potřeby zvláštní opatření pro uchovávání, upozornění, že přípravek musí být uchováván mimo dosah a dohled dětí, a upozornění na postup při likvidaci,

<sup>14)</sup> Zákon č. 18/1997 Sb., o mírovém využívání jaderné energie a ionizujícího záření (atomový zákon) a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

- l) pokud je přípravek registrován postupem podle § 41 zákona o léčivech v dotčených členských státech pod různými názvy, uvede se seznam názvů registrovaných jednotlivými členskými státy,
- m) upozornění „Používejte podle rady odborníka na homeopatii“ nebo jiné zvláštní upozornění, pokud je pro přípravek nezbytné,
- n) číslo šarže a registrační číslo přípravku,
- o) datum poslední revize textu příbalové informace,
- p) informace „Homeopatický přípravek bez schválených léčebných indikací“.

5. Součástí příbalové informace mohou být symboly nebo piktogramy určené k vysvětlení určitého údaje uvedeného na obalu přípravku nebo v příbalové informaci, případně další údaje, které jsou užitečné pro pacienta. Tyto údaje jsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku a neobsahují prvky reklamního charakteru.

#### B. Požadavky na obsah a členění příbalové informace veterinárních přípravků

1. Údaje uvedené v příbalové informaci musí být v souladu s údaji a dokumentací přiloženými k žádosti o registraci a se souhrnem údajů o přípravku.

2. V příbalové informaci se uvádějí zejména následující údaje:

- a) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí, dále se uvádí údaje o zástupci držitele rozhodnutí o registraci, pokud držitel takového zástupce stanovil,
- b) název veterinárního přípravku následovaný silou a lékovou formou; pokud přípravek obsahuje pouze jednu léčivou látku a jeho název je smyšlený, uvádí se vždy běžný její název; jde-li o přípravek registrovaný podle § 41 zákona o léčivech pod různými názvy v jednotlivých členských státech, uvádí se seznam názvů podle členských států,
- c) indikace;
- d) kontraindikace a nežádoucí účinky,
- e) druh nebo druhy zvířat, pro které je veterinární přípravek určen, dávkování u jednotlivých druhů, způsob a cesta podání a informace o správném podávání,
- f) ochranná lhůta, i v případě, že je veterinární přípravek bez ochranných lhůt, jde-li o veterinární přípravky určené k podání zvířatům, od kterých jsou získávány potraviny určené k výživě člověka,
- g) podmínky uchovávání,
- h) zvláštní upozornění,
- i) zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitého přípravku, případně odpadu, který pochází z tohoto přípravku v souladu s jinými právními předpisy<sup>15)</sup>,

3. V případě veterinárních homeopatických přípravků, které nejsou registrovány postupem podle § 29 zákona o léčivech, se v příbalové informaci uvedou kromě údajů podle bodu 2 zřetelně slova „Homeopatický veterinární léčivý přípravek“.

<sup>15)</sup> Například zákon č. 185/2001 Sb., o odpadech a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů. Zákon č. 477/2001 Sb., o obalech a o změně některých zákonů (zákon o obalech), ve znění pozdějších předpisů.

4. V případě veterinárních homeopatických přípravků registrovaných postupem podle § 29 zákona o léčivech se v příbalové informaci uvedou následující údaje:

- a) vědecký název základní látky nebo základních látek, za kterým následuje stupeň ředění s využitím symbolů lékopisu použitého v souladu s § 2 odst. 2 písm. g) zákona o léčivech; pokud přípravek obsahuje více než jednu základní látku může být na obalu nebo v příbalové informaci uveden kromě vědeckého názvu základní látky nebo základních látek uveden dále smyšlený název,
- b) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci,
- c) způsob podání a v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání,
- d) léková forma,
- e) velikost balení, udaná jako hmotnost nebo objem přípravku, nebo počet dávek nebo množství jednotek lékové formy,
- f) způsob uchovávání,
- g) cílové druhy zvířat,
- h) zvláštní upozornění,
- i) zřetelná informace „Veterinární homeopatický léčivý přípravek bez schválených léčebných indikací“.

5. Součástí příbalové informace mohou být symboly nebo piktogramy určené k vysvětlení určitého údaje uvedeného na obalu přípravku nebo v příbalové informaci, případně další údaje, které jsou užitečné pro správné používání veterinárního přípravku. Tyto údaje jsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku.

### Údaje uváděné na obalu přípravku

A. Údaje uváděné na obalu humánních přípravků jsou blíže specifikovány v pravidelně aktualizovaných šablonách na webových stránkách agentury.

1. Na vnějším obalu přípravku, popřípadě na vnitřním obalu, jestliže vnější obal neexistuje, se uvádějí následující údaje:

- a) název léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé; jestliže přípravek obsahuje až tři léčivé látky, připojí se mezinárodní nechráněný název (v latinské verzi INN) nebo, pokud neexistuje, běžný název,
- b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah léčivých látek v jednotce dávky nebo podle podávané formy v daném objemu či hmotnosti, za použití jejich běžných názvů v latinské verzi,
- c) léková forma a velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku,
- d) seznam pomocných látek, které mají prokazatelné účinky na organismus a jsou zahrnuty v pokynech vydávaných Komisí; jestliže se jedná o parenterální, topické nebo oční přípravky, uvádějí se veškeré pomocné látky; názvy pomocných látek se uvádějí v českém jazyce,
- e) způsob podání; v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání; ponechá se místo pro údaj o předepsaném dávkování,
- f) upozornění, že přípravek musí být uchováván mimo dosah a dohled dětí,
- g) zvláštní upozornění, zejména možnost ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, jestliže je to pro daný přípravek potřebné,
- h) údaj o ukončení použitelnosti (měsíc, rok),
- i) zvláštní opatření pro uchovávání,
- j) zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitého přípravku, případně odpadu, který pochází z tohoto přípravku, vyžaduje-li to potřeba omezit nepříznivé důsledky jeho působení na životní prostředí, v souladu s jinými právními předpisy<sup>15)</sup>,
- k) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a případně jméno jím jmenovaného zástupce,
- l) registrační číslo přípravku,
- m) číslo šarže,
- n) v případě výdeje bez lékařského předpisu návod k použití přípravku.

2. Na vnitřním obalu se uvádějí údaje uvedené v bodě 1; výjimkou jsou

- a) blistry umístěné ve vnějších obalech označených v souladu s bodem 1, na kterých se uvádí
  1. název léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé; jestliže přípravek obsahuje až tři léčivé látky, připojí se mezinárodní nechráněný název (v latinské verzi INN) nebo, pokud neexistuje, běžný název,
  2. obchodní firma nebo jméno držitele rozhodnutí o registraci přípravku,
  3. údaj o ukončení použitelnosti,
  4. číslo šarže;

- b) malé vnitřní obaly, které neumožňují čitelné umístění všech údajů vyžadovaných v bodě 1, na kterých se uvádí
1. název přípravku, případně také síla a cesta podání,
  2. způsob podání,
  3. údaj o ukončení použitelnosti,
  4. číslo šarže,
  5. velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku.
3. V případě přípravků obsahujících radionuklidy se vnější a vnitřní obal označuje navíc symbolem radioaktivity. Označení na stínícím obalu obsahuje údaje uvedené v bodu 1. Kromě toho označení na stínícím obalu plně vysvětluje kódování použité na lahvičce a uvádí se tam, kde je to nezbytné, k danému času a datu množství aktivity na dávku nebo na lahvičku a počet tobolek nebo pro kapaliny počet mililitrů ve vnitřním obalu. Lahvička se označí těmito informacemi:
- a) názvem nebo kódem přípravku včetně názvu nebo chemické značky radionuklidu,
  - b) identifikací šarže a datem ukončení použitelnosti,
  - c) mezinárodním symbolem pro radioaktivitu,
  - d) jménem a adresou držitele rozhodnutí o registraci,
  - e) množstvím aktivity, kde je to nezbytné, k danému času a datu množství aktivity na dávku nebo na lahvičku a počet tobolek nebo pro kapaliny počet mililitrů ve vnitřním obalu.
4. V případě homeopatických přípravků registrovaných postupem podle § 28 zákona o léčivech se kromě zřetelného uvedení slov „homeopatický přípravek“ v označení na obalu uvede:
- a) název přípravku sestávající z vědeckého názvu základní látky následovaného stupněm ředění a lékovou formou; v případě, že název přípravku je smyšlený, doplní se vědecký název základní látky následovaný stupněm ředění,
  - b) vědecký název základní látky nebo látek, za kterým následuje stupeň ředění,
  - c) léková forma a velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku,
  - d) seznam pomocných látek, které mají prokazatelné účinky na organismus a jsou zahrnuty v pokynech vydávaných Komisí; jestliže se jedná o topické nebo oční přípravky, uvádějí se veškeré pomocné látky; názvy pomocných látek se uvádějí v českém jazyce,
  - e) způsob podání a v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání; ponechá se místo pro údaj o předepsaném dávkování,
  - f) upozornění, že přípravek musí být uchováván mimo dosah a dohled dětí,
  - g) zvláštní upozornění, zejména možnost ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, jestliže je to pro daný přípravek potřebné,
  - h) údaj o ukončení použitelnosti (měsíc, rok),
  - i) zvláštní opatření pro uchovávání,
  - j) zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitého přípravku, případně odpadu, který pochází z tohoto přípravku, vyžaduje-li to potřeba omezit nepříznivé důsledky jeho působení na životní prostředí, v souladu s jinými právními předpisy<sup>15)</sup>,
  - k) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a případně jméno jím jmenovaného zástupce,
  - l) registrační číslo přípravku,
  - m) číslo šarže,
  - n) v případě výdeje bez lékařského předpisu návod k použití přípravku,
  - p) informace „Homeopatický přípravek bez schválených léčebných indikací“.

5. Součástí označení na vnějším obalu přípravku mohou být symboly nebo piktogramy určené k vysvětlení určitého údaje uvedeného na obalu přípravku nebo v příbalové informaci, případně další údaje, které jsou užitečné pro pacienta. Tyto údaje jsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku a neobsahují prvky reklamního charakteru.

6. Na vnějším obalu přípravku se uvede kód přidělený Ústavem podle § 32 odst. 5 zákona o léčivech a dále v podobě čárového kódu evropský kód.

7. Na vnějším obalu lze uvést informaci o způsobu výdeje nebo prodeje přípravku, a to těmito slovy: „Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis“ nebo „Výdej léčivého přípravku možný bez lékařského předpisu“ nebo „Léčivý přípravek je zařazen mezi vyhrazená léčiva“.

8. Pokud balení přípravku neobsahuje samostatnou příbalovou informaci, je celý její text uveden na obalu.

9. Název přípravku je na vnějším obalu uveden i Braillovým písmem, pokud v rozhodnutí o registraci není uvedeno jinak.

#### B. Údaje uváděné na obalu veterinárních přípravků

1. Údaje uváděné na vnějších a vnitřních obalech musí být v souladu s údaji a dokumentací přiloženými k žádosti o registraci a se souhrnem údajů o přípravku.

2. Na vnějších a vnitřních obalech uvádí zejména následující údaje:

- a) název přípravku doplněný běžným názvem léčivé látky v případě, že přípravek obsahuje pouze jednu léčivou látku a název přípravku je smyšlený; za názvem přípravku se uvádí síla a léková forma,
- b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah léčivých látek v jednotce lékové formy nebo podle podávané formy v daném objemu nebo hmotnosti, za použití běžných názvů léčivých látek,
- c) číslo šarže výrobce,
- d) registrační číslo,
- e) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o zástupci držitele rozhodnutí o registraci, pokud držitel takového zástupce stanovil,
- f) druh či druhy zvířat, pro které je veterinární léčivý přípravek určen a případně i způsob a cesta podání; k dispozici je prostor k vyznačení předepsaného dávkování,
- g) ochranná lhůta, jde-li o přípravek určený pro zvířata, od kterých jsou získávány produkty určené k výživě člověka; ochranná lhůta se uvádí pro všechny druhy zvířat, pro které je přípravek registrován a pro jednotlivé druhy tkání a živočišných produktů (maso a droby, vejce, mléko, med); ochranná lhůta se uvede i v případě, že není nutné ochrannou lhůtu stanovit,
- h) srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti;
- i) způsob uchovávání;
- j) zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitého přípravku, případně odpadu, který pochází z tohoto přípravku v souladu s jinými právními předpisy<sup>15)</sup>,

- k) zvláštní upozornění,
- l) slova „Pouze pro zvířata“ a jde-li o přípravky, jejichž výdej je podle § 40 vázán na lékařský předpis slova „Pouze pro zvířata – přípravek vázaný na lékařský předpis“; léková forma a obsah vyjádřený hmotností, objemem, počtem jednotek lékové formy nebo počtem dávek mohou být uvedeny pouze na vnějším obalu. Pokud jde o vyjádření obsahu léčivých látek podle písmene b), uplatní se požadavky pro vyjádření léčivých látek stanovené v příloze č. 2.

3. V případě ampulí lze uvádět údaje podle bodu 2 pouze na vnějším obalu. Na vnitřních obalech však musí být uvedeny vždy následující údaje:

- a) název veterinárního přípravku,
- b) množství léčivé látky nebo léčivých látek,
- c) cesta podání,
- d) číslo šarže výrobce,
- e) datum ukončení použitelnosti,
- f) slova „Pouze pro zvířata“.

4. V případě malých jednodávkových vnitřních obalů jiných než ampule, na které není možné umístit údaje uvedené v bodu 3, lze údaje podle bodu 2 uvádět pouze na vnějším obalu.

5. Pokud neexistuje vnější obal, musí být veškeré údaje podle bodů 2 až 4 uvedeny na vnitřním obalu.

6. V případě veterinárních homeopatických přípravků, které nejsou registrovány postupem podle § 29 zákona o léčivech, se na vnějším a vnitřním obalu uvedou kromě údajů podle bodů 2 až 4 dále zřetelně slova „Homeopatický veterinární léčivý přípravek“.

7. V případě veterinárních homeopatických přípravků registrovaných postupem podle § 29 zákona se na obalu uvedou následující údaje:

- a) vědecký název základní látky nebo základních látek, za kterým následuje stupeň ředění s využitím symbolů lékopisu použitého v souladu s § 2 odst. 2 písm. g) zákona o léčivech; pokud přípravek obsahuje více než jednu základní látku může být na obalu nebo v příbalové informaci uveden kromě vědeckého názvu základní látky nebo základních látek uveden dále smyšlený název,
- b) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci,
- c) způsob podání a v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání,
- d) srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc, rok),
- e) léková forma,
- f) velikost balení, udaná jako hmotnost nebo objem přípravku, nebo počet dávek nebo množství jednotek lékové formy,
- g) způsob uchovávání,
- h) cílové druhy zvířat,
- i) zvláštní upozornění,
- j) číslo šarže výrobce,
- k) registrační číslo,

- l) zřetelná informace „Veterinární homeopatický léčivý přípravek bez schválených léčebných indikací“.



**Obsah dokumentace předkládané s žádostí o registraci nebo změnu registrace u humánního přípravku navrženého pro výdej bez lékařského předpisu nebo pro zařazení mezi vyhrazené léčivé přípravky**

1. Kritické hodnocení důsledků dostupnosti přípravku bez lékařského předpisu.
2. Údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku
  - a) prokazující nízkou toxicitu a skutečnost, že u přípravku nebyla nalezena klinicky významná reprodukční toxicita, genotoxicita a kancerogenita,
  - b) délka, rozsah a zkušenost s používáním přípravků obsahujících danou léčivou látku, zvláště se zřetelem ke způsobu podání a lékové formě přípravku navrženého pro výdej bez lékařského předpisu; doloží se seznam států, ve kterých je přípravek možno vydávat bez lékařského předpisu, s uvedením data, kdy byl tento způsob výdeje v jednotlivých státech schválen,
  - c) informace o nežádoucích účincích léčivé látky, včetně případných nežádoucích účinků zaznamenaných při výdeji bez lékařského předpisu, a to ve vztahu k rozsahu a způsobu jejího použití,
  - d) periodicky aktualizovaná zpráva o bezpečnosti přípravku podle přílohy č. 8, včetně zdůvodnění využitelnosti údajů, které byly získány za podmínek výdeje na lékařský předpis,
  - e) pravděpodobnost vzniku interakcí s jinými léčivy a potravou a jejich možné následky,
  - f) možné následky nedodržení pokynů k použití,
  - g) možné následky užití přípravku, jestliže pacient nesprávně určil svůj zdravotní stav nebo příznaky onemocnění,
  - h) možné následky nesprávného nebo opožděného rozpoznání pacientova zdravotního stavu nebo příznaků onemocnění v důsledku samoléčby, v případě veterinárních přípravků možné následky nesprávného nebo opožděného rozpoznání zdravotního stavu zvířete nebo příznaků onemocnění v důsledku léčby prováděné chovatelem,
  - i) prokazující, že léčivý přípravek může být zařazen mezi volně prodejné léčivé přípravky, protože neobsahuje látku, která může při nesprávném používání představovat značné riziko zneužívání léčiv, vést k návyku nebo ke zneužívání k nezákonným účelům.
3. Odůvodnění, proč volný výdej nemusí být omezen; doloží se, že léčivý přípravek není často a v širokém rozsahu používán nesprávně (např. za jiným účelem; osobami, pro které není určen; mimo doporučené dávkování) nebo že správné použití přípravku nevyžaduje odbornou poradu s farmaceutem (např. ověření diagnózy, zvláštní upozornění na kontraindikace, interakce, nežádoucí účinky, potřebu lékařských kontrol).
4. Odůvodnění doporučené doby léčby v navržených indikacích, vztah doporučené doby léčby k velikosti balení, případně údaje o účinnosti přípravku, je-li použit za podmínek výdeje bez lékařského předpisu.
5. Návrh příbalové informace v rozsahu a členění uvedeném v příloze č. 4 a návrh údajů uváděných na obalu v rozsahu a členění uvedeném v příloze č. 5. Návrh příbalové informace obsahuje zejména vymezení
  - a) podmínek, kdy je možné použití přípravku bez konzultace s lékařem,
  - b) doby, po kterou je možné přípravek používat bez konzultace s lékařem,

- c) okolností v průběhu léčby, za nichž je třeba vyhledat lékaře.
- 6. Odůvodnění vhodnosti obalu pro výdej bez lékařského předpisu.
- 7. V případě žádosti o zařazení přípravku mezi léčivé přípravky vydávané bez lékařského předpisu s omezením se předloží zdůvodnění navrhovaného způsobu výdeje a návrh omezujících opatření (např. kontrola věku, omezení počtu vydávaných balení, doporučení farmaceuta, evidence osob, evidence vydávaných balení).
- 8. U žádosti o změnu registrace týkající se změny způsobu výdeje přípravku se informace v bodech 1 až 7 využijí přiměřeně.
- 9. Požadavky uvedené v bodě 2 se vztahují na homeopatické přípravky přiměřeně.
- 10. V případě žádosti o zařazení přípravku mezi vyhrazená léčiva se tento požadavek samostatně zdůvodní, a to s využitím bodů 1 až 5 přiměřeně.

### Vymezení změn typu I

Mezi změny typu I se řadí následující změny; předpokladem zařazení mezi změny typu I je splnění podmínek uvedených u každé podkategorie a vypsání pod každou změnou.

Název změny / podmínky, které mají být splněny		Typ
1. Změna názvu a/nebo adresy držitele rozhodnutí o registraci		IA
Podmínky: Držitel rozhodnutí o registraci musí zůstat totožným.		
2. Změna názvu přípravku		IB
Podmínky: Je vyloučena záměna s názvy existujících přípravků nebo s mezinárodním nechráněným názvem (INN).		
3. Změna názvu léčivé látky		IA
Podmínky: Léčivá látka musí zůstat stejná.		
4. Změna názvu a/nebo adresy výrobce léčivé látky, pokud není k dispozici certifikát shody s Evropským lékopisem		IA
Podmínky: Místo výroby musí zůstat stejné.		
5. Změna názvu a/nebo adresy výrobce konečného přípravku		IA
Podmínky: Místo výroby musí zůstat stejné.		
6. Změna kódu ATC		
a) humánní přípravky		IA
Podmínky: Změna následuje po přidělení nebo změně kódu ATC Světovou zdravotnickou organizací.		
b) veterinární přípravky		IA
Podmínky: Změna následuje po přidělení nebo změně kódu ATC Vet.		
7. Nahrazení nebo přidání místa výroby pro část nebo celý proces výroby konečného přípravku		
a) sekundární balení pro všechny typy lékových forem	Podmínky: 1, 2 (viz níže)	IA
b) místo primárního balení		
1. pevné lékové formy, např. tablety a kapsle	Podmínky: 1, 2, 3, 5	IA
2. polotuhé nebo tekuté lékové formy	Podmínky: 1, 2, 3, 5	IB
3. tekuté lékové formy (suspenze, emulze)	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5	IB
c) všechny další výrobní operace kromě propouštění šarží	Podmínky: 1, 2, 4, 5	IB
Podmínky: 1. Uspokojivá inspekce, provedená během posledních tří let inspekčním orgánem jednoho z členských států EHP nebo země, mezi níž a EU existuje funkční dohoda o vzájemném uznávání správné výrobní praxe (SVP). 2. Místo má příslušné povolení (k výrobě lékové formy nebo daného přípravku). 3. Nejedná se o sterilní přípravek. 4. Je k dispozici schéma validace nebo byla úspěšně provedena validace výroby v novém místě podle současného protokolu minimálně u tří výrobních šarží. 5. Nejedná se o biologický léčivý přípravek.		
8. Změna v propouštění šarží a zkoušení / kontrole jakosti konečného přípravku		
a) nahrazení nebo přidání místa, kde se provádí kontrola / zkoušení šarží	Podmínky: 2, 3, 4 (viz níže)	IA
b) nahrazení nebo přidání výrobce odpovědného za propouštění šarží		
1. nezahrnuje kontrolu / zkoušení šarží	Podmínky: 1, 2	IA
2. zahrnuje kontrolu / zkoušení šarží	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IA
Podmínky: 1. Výrobce odpovědný za propouštění šarží musí mít sídlo v EHP. 2. Místo má příslušné oprávnění. 3. Nejedná se o biologický léčivý přípravek. 4. Převedení metod z předcházejícího na nové místo nebo do nové zkušební laboratoře bylo úspěšně dokončeno.		
9. Vypuštění některého místa výroby (včetně místa výroby léčivé látky, meziproduktu nebo konečného přípravku, místa balení, výrobce odpovědného za propouštění šarží a místa, kde se provádí kontrola šarží)		IA
Podmínky: Žádné		
10. Malá změna výrobního procesu léčivé látky		IB
Podmínky:		

1. Nedochází ke změně kvalitativního ani kvantitativního profilu nečistot nebo fyzikálně-chemických vlastností. 2. Léčivou látkou není biologická látka. 3. Způsob syntézy se nemění, tj. zůstávají stejné meziprodukty. U rostlinných léčivých přípravků se nemění geografický zdroj a produkce rostlinné látky ani způsob výroby přípravku.			
11. Změna velikosti šarže léčivé látky nebo meziprodktu			
a) do desetinásobku oproti původní velikosti šarže schválené při udělení registrace	Podmínky: 1, 2, 3, 4 (viz níže)		IA
b) zmenšení velikosti šarže	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5		IA
c) více než desetinásobek oproti původní velikosti šarže schválené při udělení registrace	Podmínky: 1, 2, 3, 4		IB
Podmínky:			
1. Jen takové změny výrobního postupu, které jsou vyvolány přechodem na větší výrobní šarži, např. použitím zařízení jiné velikosti. 2. Pro navrhovanou velikost šarže by měly být k dispozici výsledky zkoušek alespoň dvou šarží odpovídající specifikaci. 3. Léčivou látkou není biologická látka. 4. Změna nemá vliv na reprodukovatelnost procesu. 5. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.			
12. Změna specifikace léčivé látky nebo výchozí suroviny / meziprodktu / činidla používaných při výrobním procesu léčivé látky			
a) zpřísnění limitů ve specifikacích	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)		IA
	Podmínky: 2, 3		IB
b) přidání nového parametru zkoušky do specifikace			
1. léčivé látky	Podmínky: 2, 4, 5		IB
2. výchozí suroviny / meziprodktu / činidla používaného při výrobním procesu léčivé látky	Podmínky: 2, 4		IB
Podmínky:			
1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikacích (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II). 2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby. 3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem. 5. Léčivou látkou není biologická látka.			
13. Změna kontrolní metody léčivé látky nebo výchozí suroviny, meziprodktu nebo činidla používaného při výrobním procesu léčivé látky			
a) malá změna schválené kontrolní metody	Podmínky: 1, 2, 3, 5 (viz níže)		IA
b) jiné změny kontrolní metody, včetně nahrazení nebo přidání kontrolní metody	Podmínky: 2, 3, 4, 5		IB
Podmínky:			
1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu); nejsou zjištěny žádné nové nečistoty. 2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s příslušnými pokyny. 3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná s předcházející metodou. 4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem. 5. Léčivá látka, výchozí surovina, meziproduct ani činidlo nejsou biologické látky.			
14. Změna výrobce léčivé látky nebo výchozí suroviny / meziprodktu / činidla používaných ve výrobním procesu léčivé látky, pokud není k dispozici certifikát shody s Evropským lékopisem			
a) změna místa výroby již schváleného výrobce (nahrazení nebo přidání)	Podmínky: 1, 2, 4 (viz níže)		IB
b) nový výrobce (nahrazení nebo přidání)	Podmínky: 1, 2, 3, 4		IB
Podmínky:			
1. Specifikace (včetně kontrol v průběhu výrobního procesu, analytických metod pro všechny materiály), způsob výroby (včetně velikosti šarže) a podrobný způsob syntézy jsou totožné s těmi, které již byly schváleny. 2. Pokud se při procesu používají materiály lidského nebo zvířecího původu, výrobce nepoužívá žádného nového dodavatele, u něhož se vyžaduje posouzení virové bezpečnosti nebo shody se současným Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních přípravků. 3. Současný nebo nový výrobce léčivé látky nepoužívá základní dokument pro léčivou látku (Drug Master File). 4. Změna se netýká přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku.			
15. Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody s Evropským lékopisem pro léčivou látku nebo výchozí surovinu / meziproduct / činidlo ve výrobním procesu léčivé látky			
a) od již schváleného výrobce	Podmínky: 1, 2, 4 (viz níže)		IA
b) od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)			

1. sterilní látka	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IB
2. ostatní látky	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IA
c) látky obsažené ve veterinárních přípravcích k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IB
Podmínky:		
1. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění.		
2. Nemění se specifikace zkoušek (doplňující požadavky Evropského lékopisu) na nečistoty ani specifické požadavky pro přípravek (např. profily velikostí částic, polymorfní forma), přichází-li v úvahu.		
3. Léčivá látka bude zkoušena bezprostředně před použitím, pokud není v certifikátu shody s Evropským lékopisem uvedena doba reatestace nebo pokud nejsou poskytnuty údaje dokládající dobu reatestace.		
4. Výrobní proces léčivé látky, výchozího materiálu / meziprojektu / činidla nezahrnuje použití materiálů lidského nebo zvířecího původu, pro které se vyžaduje posouzení údajů o virové bezpečnosti.		
16. Předložení nového nebo aktualizovaného TSE certifikátu shody s Evropským lékopisem pro léčivou látku nebo výchozí surovinu / meziprojekt / činidlo používané ve výrobním procesu léčivé látky v případě schváleného výrobce a v případě schváleného výrobního procesu		
a) látka obsažená ve veterinárním přípravku k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE	Podmínky: žádné	IB
b) ostatní látky	Podmínky: žádné	IA
17. Změna		
a) doby reatestace léčivé látky	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IB
b) podmínek skladování léčivé látky	Podmínky: 1, 2	IB
Podmínky:		
1. Studie stability jsou prováděny podle současného schváleného protokolu. Studie musí prokazovat, že jsou příslušné schválené specifikace stále dodržovány.		
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.		
3. Léčivou látkou není biologická látka.		
18. Nahrazení pomocné látky srovnatelnou pomocnou látkou		IB
Podmínky:		
1. Stejně funkční charakteristiky pomocné látky.		
2. Disoluční profil nového přípravku stanovený minimálně ze dvou pilotních šarží je srovnatelný s původním disolučním profilem (při porovnání se neprojevují žádné významné rozdíly, viz příloha II Pokyny pro biologickou dostupnost a bioekvivalenci; zásady stanovené tímto pokynem pro humánní přípravky by případně měly být vzaty v úvahu i pro veterinární přípravky). U rostlinných léčivých přípravků, kde mohou být disoluční zkoušky neproveditelné, je doba rozpadu nového přípravku srovnatelná s původní dobou rozpadu.		
3. U nové pomocné látky se nepoužijí materiály lidského nebo zvířecího původu, pro které se požaduje posouzení údajů o virové bezpečnosti. Pro pomocné látky u veterinárních přípravků k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE bylo příslušným orgánem provedeno hodnocení rizika.		
4. Netýká se přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku.		
5. Studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u dvou pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).		
19. Změna specifikace pomocné látky		
a) zpřísnění limitů ve specifikacích	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
	Podmínky: 2, 3	IB
b) přidání nového parametru zkoušky do specifikace	Podmínky: 2, 4, 5	IB
Podmínky:		
1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).		
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.		
3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.		
4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
5. Změna se netýká adjuvans u vakcín nebo biologických pomocných látek.		
20. Změna kontrolní metody u pomocné látky		
a) Malá změna schválené kontrolní metody	Podmínky: 1, 2, 3, 5 (viz níže)	IA
b) Malá změna schválené kontrolní metody pro biologickou pomocnou látku	Podmínky: 1, 2, 3	IB
c) ostatní změny kontrolní metody, včetně nahrazení schválené kontrolní metody novou kontrolní metodou	Podmínky: 2, 3, 4, 5	IB
Podmínky:		
1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu); nejsou zjištěny žádné nové nečistoty.		

2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s příslušnými pokyny.		
3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná s předcházející metodou.		
4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
5. Látka není biologickou pomocnou látkou.		
21. Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody s Evropským lékopisem pro pomocnou látku		
a) od již schváleného výrobce	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
b) od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)		
1. sterilní látka	Podmínky: 1, 2, 3	IB
2. ostatní látky	Podmínky: 1, 2, 3	IA
c) látka obsažená ve veterinárních přípravcích k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE	Podmínky: 1, 2, 3	IB
Podmínky:		
1. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění.		
2. Nemění se specifikace (doplňující požadavky Evropského lékopisu) pro specifické požadavky na přípravek (např. profily velikosti částic, polymorfni forma), přichází-li v úvahu.		
3. Výrobní proces pomocné látky nezahrnuje použití materiálů lidského nebo zvířecího původu, pro které se vyžaduje posouzení údajů o virové bezpečnosti.		
22. Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody TSE s Evropským lékopisem pro pomocnou látku		
a) od již schváleného výrobce nebo od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)	Podmínky: žádné	IA
b) pomocná látka pro veterinární přípravek k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE	Podmínky: žádné	IB
23. Změna zdroje pomocné látky nebo činidla: nahrazení materiálu s rizikem TSE rostlinným nebo syntetickým materiálem		
a) pomocná látka nebo činidlo používané při výrobě biologické léčivé látky nebo při výrobě konečného přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku	Podmínky: (viz níže)	IB
b) ostatní případy	Podmínky: (viz níže)	IA
Podmínky:		
Specifikace pomocné látky a specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění.		
24. Změna syntézy nebo extrakce u nelékopisné pomocné látky (pokud byla popsána v registrační dokumentaci)		
IB		
Podmínky:		
1. Specifikace nejsou nepříznivě ovlivněny; nedochází ke změně kvalitativního a kvantitativního profilu nečistot ani fyzikálně-chemických vlastností.		
2. Pomocnou látkou není biologická látka.		
25. Změna za účelem shody s Evropským lékopisem nebo s národním lékopisem členského státu		
a) změna specifikace či specifikací látky, která původně nebyla uvedena v Evropském lékopisu, tak aby byla v souladu s Evropským lékopisem nebo lékopisem členského státu		
1. léčivá látka	Podmínky: 1,2 (viz níže)	IB
2. pomocná látka	Podmínky: 1, 2	IB
b) změna za účelem dosažení shody s aktualizací příslušné monografie Evropského lékopisu nebo lékopisu členského státu		
1. léčivá látka	Podmínky: 1, 2	IA
2. pomocná látka	Podmínky: 1, 2	IA
Podmínky:		
1. Změna se provádí výlučně za účelem dosažení shody s lékopisem.		
2. Nemění se specifikace (doplňující požadavky lékopisu) pro specifické požadavky na přípravek (např. profily velikosti částic, polymorfni forma), přichází-li v úvahu.		
26. Změna specifikací vnitřního obalu konečného přípravku		
a) zpřísnění limitů ve specifikacích	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
	Podmínky: 2, 3	IB
b) přidání nového parametru zkoušky	Podmínky: 2, 4	IB
Podmínky:		
1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikacích (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).		
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.		
3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.		
Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
27. Změna kontrolní metody pro vnitřní obal konečného přípravku		

a)	malá změna schválené kontrolní metody	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
b)	jiné změny kontrolní metody včetně nahrazení nebo přidání kontrolní metody	Podmínky: 2, 3, 4	IB
Podmínky:			
1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu).			
2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s platnými pokyny.			
3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná s předchozí metodou.			
4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			
28.	Změna jakékoliv složky materiálu (vnitřního) obalu, která není v kontaktu s konečným přípravkem (např. barva „flip-off“-uzávěrů, barva kódovacích kroužků na ampulích, změna krytu jehly (použití jiného plastu))		IA
Podmínky:			
Změna se netýká základní složky obalového materiálu, která má vliv na dodání, použití, bezpečnost či stabilitu konečného přípravku.			
29.	Změna kvalitativního a/nebo kvantitativního složení materiálu vnitřního obalu		
a)	polotuhé a tekuté lékové formy	Podmínky: 1, 2, 3, 4 (viz níže)	IB
b)	všechny ostatní lékové formy	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IA
		Podmínky: 1, 3, 4	IB
Podmínky:			
1. Nejedná se o biologický ani sterilní přípravek.			
2. Změna se týká pouze stejného typu obalu a materiálu (např. z blistru na jiný blister).			
3. Navrhovaný obalový materiál musí být přinejmenším srovnatelný se schváleným materiálem, pokud jde o příslušné vlastnosti.			
4. Odpovídající studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u dvou pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).			
30.	Změna (nahrazení, přidání nebo vypuštění) dodavatele složek nebo pomůcek, které jsou součástí balení (pokud jsou uvedeny v registrační dokumentaci), s výjimkou pomůcek pro aplikaci inhalátorů s odměřenou dávkou		
a)	vypuštění dodavatele	Podmínky: 1 (viz níže)	IA
b)	nahrazení nebo přidání dodavatele	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IB
Podmínky:			
1. Nejedná se o vypuštění složky nebo pomůcek, které jsou součástí balení.			
2. Kvalitativní a kvantitativní složení obalu nebo pomůcek, které jsou součástí balení, se nemění.			
3. Specifikace a metoda kontroly jakosti jsou přinejmenším srovnatelné.			
4. Případná metoda a podmínky sterilizace se nemění.			
31.	Změna zkoušek v průběhu výrobního procesu nebo limitů používaných při výrobě přípravku		
a)	zpřísnění limitů zkoušek v průběhu procesu	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
		Podmínky: 2, 3	IB
b)	přidání nových zkoušek a limitů	Podmínky: 2, 4	IB
Podmínky:			
1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).			
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.			
3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.			
4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			
32.	Změna velikosti šarže konečného přípravku		
a)	do desetinásobku oproti původní velikosti šarže schválené při udělení registrace	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5 (viz níže)	IA
b)	zmenšení do 1/10 původní velikosti šarže	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c)	jiné situace	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Podmínky:			
1. Změna nemá vliv na reprodukovatelnost a/nebo konzistenci přípravku.			
2. Změna se vztahuje pouze na standardní perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním a na nesterilní tekuté formy.			
3. Výrobní postup a/nebo kontroly v průběhu výrobního procesu mohou být změněny jen natolik, nakolik je to nutné s ohledem na změnu velikosti šarže, např. použití zařízení jiné velikosti.			
4. Je k dispozici schéma validace nebo byla validace výroby úspěšně provedena podle současného protokolu nejméně u tří šarží nově navrhované velikosti v souladu s příslušnými pokyny.			
5. Nejedná se o přípravek obsahující biologickou léčivou látku.			
6. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.			
7. Odpovídající studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u jedné pilotní nebo výrobní šarže a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a			

pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).		
33.	Malá změna výroby konečného přípravku	IB
Podmínky:		
1. Celkový princip výroby zůstává stejný.		
2. Nový proces musí vést k přípravku totožnému ve všech aspektech jakosti, bezpečnosti a účinnosti.		
3. Přípravek neobsahuje biologickou léčivou látku.		
4. V případě změny sterilizačního procesu se změna týká jen standardního cyklu uvedeného v lékopise.		
5. Odpovídající studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejmeně u jedné pilotní nebo výrobní šarže a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejmeně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).		
34.	Změna použitých barviv a aromat používaných v dané době u konečného přípravku	
a) Snížení obsahu nebo vypuštění jedné nebo více složek		
1. barviv	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 7 (viz níže)	IA
2. aromat	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 7	IA
b) zvýšení obsahu, přidání nebo nahrazení jedné nebo více složek		
1. barviv	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
2. aromat	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Podmínky:		
1. Nejedná se o změnu funkčních charakteristik lékové formy, např. doba rozpadu, disoluční profil.		
2. Jakákoli malá úprava složení za účelem zachování celkové hmotnosti by měla být provedena prostřednictvím pomocné látky, která v dané době tvoří hlavní součást složení konečného přípravku.		
3. Specifikace konečného přípravku byla pouze aktualizována s ohledem na vzhled / vůni / chuť a případně byla vypuštěna nebo přidána zkouška totožnosti.		
4. Studie stability (dlouhodobé a zrychlené) v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejmeně u dvou pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejmeně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením). Navíc by měly být v případě potřeby provedeny zkoušky fotostability.		
5. Jakékoliv nové složky musí být v souladu s příslušnými směrnici (např. směrnice Rady 78/25/EHS), ve znění pozdějších předpisů, pro barviva a směrnice 88/388/EHS pro aroma).		
6. U nové složky se nepoužijí materiály lidského nebo zvířecího původu, pro které se požaduje posouzení údajů o virové bezpečnosti nebo shoda se současným Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních přípravků.		
7. Vyloučeny jsou biologické veterinární přípravky k perorálnímu použití, u kterých má barvivo nebo aroma význam pro příjem přípravku cílovým druhem zvířat.		
35.	Změna hmotnosti potahu tablet nebo změna hmotnosti prázdných tobolek	
a) Perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním		Podmínky: 1, 3, 4 (viz níže) IA
b) enterosolventní lékové formy, lékové formy s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním		Podmínky: 1, 2, 3, 4 IB
Podmínky:		
1. Disoluční profil nového přípravku stanovený minimálně ze dvou pilotních šarží je srovnatelný s původním disolučním profilem. U rostlinných léčivých přípravků, kde mohou být disoluční zkoušky neproveditelné, je doba rozpadu nového přípravku srovnatelná s původní dobou rozpadu.		
2. Potahová vrstva není kritickým faktorem pro mechanismus uvolňování.		
3. Specifikace konečného přípravku byla pouze aktualizována s ohledem na hmotnost a případně rozměry.		
4. Studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejmeně u dvou pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejmeně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).		
36.	Změna tvaru nebo rozměrů vnitřního obalu nebo uzávěru	
a) sterilní lékové formy a biologické léčivé přípravky		Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže) IB
b) ostatní lékové formy		Podmínky: 1, 2, 3 IA
Podmínky:		
1. Nejedná se o změnu kvalitativního nebo kvantitativního složení vnitřního obalu.		
2. Změna se netýká základní složky obalového materiálu, která ovlivňuje dodání, použití, bezpečnost nebo stabilitu konečného přípravku.		
3. V případě změny volného prostoru nad přípravkem (head space) nebo změny poměru povrchu a objemu byly zahájeny studie stability v souladu s příslušnými pokyny nejmeně u dvou (u tří pro biologické léčivé přípravky) pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici údaje o stabilitě nejmeně za tři měsíce (šest měsíců u biologických léčivých přípravků). Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s		



navrhovaným opatřením).			
37.	Změna specifikace konečného přípravku		
a)	zpřísnění limitů ve specifikacích	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
		Podmínky: 2, 3	IB
b)	přidání nového parametru zkoušky	Podmínky: 2, 4, 5	IB
Podmínky:			
1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikacích (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).			
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.			
3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.			
4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			
5. Kontrolní metoda se nepoužívá pro biologickou léčivou látku nebo biologickou pomocnou látku přípravku.			
38.	Změna kontrolní metody konečného přípravku		
a)	malá změna schválené kontrolní metody	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5 (viz níže)	IA
b)	malá změna schválené kontrolní metody pro biologickou léčivou látku nebo biologickou pomocnou látku	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IB
c)	ostatní změny kontrolní metody, včetně nahrazení nebo přidání kontrolní metody	Podmínky: 2, 3, 4, 5	IB
Podmínky:			
1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu).			
2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s platnými pokyny.			
3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná s předchozí metodou.			
4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			
5. Kontrolní metoda se nepoužívá pro biologickou léčivou látku nebo biologickou pomocnou látku přípravku.			
39.	Změna nebo přidání potisku, zaoblení nebo jiných značek na tabletách (s výjimkou dělicí rýhy) nebo potisku tobolek, včetně nahrazení nebo přidání inkoustů použitých pro označení přípravku		IA
Podmínky:			
1. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění (kromě vzhledu).			
2. Jakýkoliv nový inkoust musí vyhovovat příslušným farmaceutickým právním předpisům.			
40.	Změna rozměrů tablet, tobolek, čípků nebo vaginálních kuliček, aniž se mění kvalitativní nebo kvantitativní složení a průměrná hmotnost		
a)	enterosolventní lékové formy, lékové formy s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním a tablety s dělicí rýhou	Podmínky: 1, 2 (viz níže)	IB
b)	všechny ostatní tablety, tobolky, čípky a vaginální kuličky	Podmínky: 1, 2	IA
Podmínky:			
1. Disoluční profil změněného přípravku je srovnatelný s původním disolučním profilem. U rostlinných léčivých přípravků, kde mohou být disoluční zkoušky neproveditelné, je doba rozpadu nového přípravku srovnatelná s původní dobou rozpadu.			
2. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění (kromě rozměrů).			
41.	Změna velikosti balení konečného přípravku		
a)	změna počtu jednotek (např. tablet, ampulí atd.) v balení		
1.	změna v rozsahu velikosti balení schválené v současné době	Podmínky: 1, 2 (viz níže)	IA
2.	změna mimo rozsah velikosti balení schválené v současné době	Podmínky: 1, 2	IB
b)	změna hmotnosti či objemu náplně u neparenterálních vícedávkových přípravků	Podmínky: 1, 2	IB
Podmínky:			
1. Nová velikost balení by měla odpovídat dávkování a délce trvání léčby schválené v souhrnu údajů o přípravku.			
2. Materiál vnitřního obalu zůstává stejný.			
42.	Změna		
a)	doby použitelnosti konečného přípravku		
1.	v prodejném balení	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IB
2.	po prvním otevření	Podmínky: 1, 2	IB
3.	po naředění nebo rekonstituci	Podmínky: 1, 2	IB
b)	podmínek skladování konečného přípravku nebo naředěného / rekonstituovaného přípravku	Podmínky: 1, 2, 4	IB
Podmínky:			
1. Studie stability jsou prováděny podle současného schváleného protokolu. Studie musí prokazovat, že jsou příslušné			

	schválené specifikace stále dodržovány.		
	2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.		
	3. Doba použitelnosti nepřesahuje 5 let.		
	4. Nejedná se o biologický léčivý přípravek.		
43.	Přidání, nahrazení nebo vypuštění odměrného zařízení nebo aplikátoru, které není součástí vnitřního obalu (s výjimkou pomůcek pro aplikaci inhalátorů s odměřenou dávkou)		
	a) humánní přípravky		
	1. přidání nebo nahrazení	Podmínky: 1, 2 (viz níže)	IA
	2. vypuštění	Podmínky: 3	IB
	b) veterinární přípravky	Podmínky: 1, 2	IB
	Podmínky:		
	1. Navrhované odměrné zařízení musí přesně podávat požadovanou dávku daného přípravku v souladu se schváleným dávkováním; měly by být k dispozici výsledky odpovídajících studií.		
	2. Nové zařízení je kompatibilní s přípravkem.		
	3. Přípravek může být stále přesně podáván.		
44.	Změna specifikace odměrného zařízení nebo aplikátoru u veterinárních přípravků		
	a) zpřísnění limitů ve specifikacích	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
		Podmínky: 2, 3	IB
	b) přidání nového parametru zkoušky	Podmínky: 2, 4	IB
	Podmínky:		
	1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikacích (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).		
	2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.		
	3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v dané době.		
	4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
45.	Změna kontrolní metody pro odměrné zařízení nebo aplikátor u veterinárních přípravků		
	a) malá změna schválené kontrolní metody	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
	b) ostatní změny kontrolní metody, včetně nahrazení schválené kontrolní metody novou kontrolní metodou	Podmínky: 2, 3, 4	IB
	Podmínky:		
	1. Je prokázáno, že nová nebo aktualizovaná metoda je přinejmenším srovnatelná s původní kontrolní metodou.		
	2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s příslušnými pokyny.		
	3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná s předchozí metodou.		
	4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
46.	Změna souhrnu údajů o přípravku v zásadě podobného přípravku v důsledku rozhodnutí Komise v rámci postupu přezkoumání pro původní přípravek podle § 42 odst. 1 zákona, popřípadě v rámci postupu probíhajícího podle článku 30 směrnice 2001/83/ES nebo článku 34 směrnice 2001/82/ES		
	Podmínky:		
	1. Navrhovaný souhrn údajů o přípravku je v dotčených oddílech totožný s tím, který byl přílohou rozhodnutí Komise v rámci postupu přezkoumání pro původní přípravek.		
	2. Žádost se podává do 90 dnů od zveřejnění rozhodnutí Komise.		
47.	Zařazení přípravku mezi vyhrazená léčiva		
	IB		

## Obsah a členění periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti humánního přípravku

1. Zpráva se vypracovává se zaměřením na léčivé látky obsažené v přípravku společně pro všechny lékové formy a síly; pokud je to potřebné, rozliší se, o jakou lékovou formu, sílu, způsob podání nebo indikaci se jedná. Pokud pro některý údaj požadovaný podle bodu 2 není k dispozici dostatek informací, tato skutečnost se uvede. Forma a obsah zprávy se řídí pokyny Komise, agentury a Ústavu, zveřejňovanými v síti internetu na jejich stránkách.

Na titulní straně zprávy se zejména uvede období, které zpráva pokrývá, mezinárodně uznané datum, od kterého se odvozují intervaly předkládání zpráv, a datum zpracování zprávy.

2. Ve zprávě se uvádějí zejména následující údaje:

### 2.1 Úvod

Stručná charakteristika přípravku s uvedením návaznosti na případné předchozí zprávy. Uvedou se nejen přípravky zahrnuté ve zprávě, ale rovněž přípravky, které na rozdíl od předchozích zpráv nejsou dále ve zprávě uvedeny. Je-li možnost, že jiný držitel rozhodnutí o registraci předloží periodicky aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro obdobný přípravek, která obsahuje některé totožné informace, uvede se možnost duplicity informací.

### 2.2 Údaje o stavu registrace přípravku mimo území České republiky

Ve formě tabulky se pro každý stát, kde byl přípravek registrován, chronologicky uvedou následující údaje:

- datum udělení, prodloužení či zrušení registrace,
- omezení ve vztahu k podmínkám registrace, jako je například omezení indikací z důvodu bezpečnosti přípravku,
- rozdíly v indikacích a cílové populaci schválených zahraničními regulačními úřady,
- zrušení registrace včetně odůvodnění příslušného orgánu,
- zastavení používání přípravku držitelem rozhodnutí o registraci z důvodů souvisejících s jeho bezpečností či účinností,
- data uvedení přípravku do oběhu v zahraničí, pokud jsou známa,
- název přípravku.

### 2.3 Přehled opatření přijatých držitelem rozhodnutí o registraci nebo příslušnými orgány z důvodu bezpečnosti ve sledovaném období

Uvedou se zejména údaje o

- zrušení nebo pozastavení registrace,
- neprodloužení platnosti registrace,
- omezení výdeje,
- pozastavení klinického hodnocení,
- změně dávkování,
- změně cílové populace nebo indikací,
- změně lékové formy.

Důvody, které vedly k těmto opatřením, se ve zprávě popíší, včetně způsobu oznámení lékařům.

### 2.4 Změny referenčních informací o bezpečnosti

Informace držitele rozhodnutí o registraci vztahující se k bezpečnosti přípravku platná na počátku období, které zpráva pokrývá, je považována za referenční informaci. Tato referenční informace je přílohou zprávy. Zpráva obsahuje podrobný popis změn v referenční informaci (např. nové kontraindikace, důležitá upozornění, nežádoucí účinky nebo interakce) provedených v průběhu sledovaného období. Revidované informace o přípravku slouží jako referenční pro příští období a příští zprávu. Pokud existují významné rozdíly mezi informacemi držitele rozhodnutí o registraci o bezpečnosti přípravku a schváleným platným souhrnem údajů o přípravku v České republice, popisují se a zdůvodňují, včetně možných důsledků pro bezpečnost přípravku a návrhu na přiměřená opatření. Tyto informace mohou být uvedeny v průvodním dopise nebo zvláštní příloze zprávy.

## 2.5 Údaje o spotřebě přípravku (exposice léčených osob)

Uvede se co nejpřesnější odhad počtu léčených osob v jednotlivých skupinách podle věku a pohlaví, které používaly přípravek jak v klinické praxi, tak v klinickém hodnocení. Použité jednotky a metody získávání a zpracování dat se jednoznačně popíší.

## 2.6 Rozbor případů

Uvedou se všechny případy nežádoucích účinků. V tabulkách nebo řádkových seznamech se uvedou následující případy nežádoucích účinků:

- všechny závažné nežádoucí účinky a nezávažné, v referenční informaci neuvedené nežádoucí účinky hlášené zdravotnickými pracovníky,
- všechny závažné nežádoucí účinky ze studií nebo specifických léčebných programů,
- všechny závažné nežádoucí účinky a nezávažné, v referenční informaci neuvedené nežádoucí účinky z literatury,
- všechny závažné nežádoucí účinky oznámené příslušnými orgány.

V souhrnných tabulkách se uvedou všechny nezávažné nežádoucí účinky uvedené v referenční informaci a všechna lékařsky neověřená hlášení pacientů nebo jiných osob. Držitel rozhodnutí o registraci popřípadě uvede podrobný rozbor jednotlivých případů.

## 2.7 Studie

Uvedou se informace o ukončených studiích (předklinických, klinických a epidemiologických), které přinesly informace o bezpečnosti. Dále se uvedou informace o nově plánovaných, započatých, probíhajících nebo publikovaných studiích sledujících bezpečnost přípravku. Samostatně se uvedou zejména:

- nově analyzované studie financované výrobcem nebo držitelem rozhodnutí o registraci,
- nové studie zaměřené na bezpečnost, které jsou naplánované, zahájené či probíhající ve sledovaném období,
- zveřejněné studie zaměřené na bezpečnost.

Informace obsahuje zejména popis způsobu provedení a výsledky studií.

## 2.8 Další informace

Jde-li o přípravky určené k léčbě závažných onemocnění nebo stavů, uvedou se s příslušným popisem a vysvětlením zachycené případy selhání léčby, které mohly představovat riziko pro léčené osoby; dále se uvedou případné nové závažné informace získané po datu, ke kterému je zpráva vypracována. Dále se uvedou všechny případné programy řízení rizika přípravku, které držitel rozhodnutí o registraci uskutečňuje. Pokud byl v období, které zpráva pokrývá, proveden podrobnější celkový rozbor bezpečnosti nebo rozbor poměru prospěchu a rizik, uvede se jeho shrnutí.

## 2.9 Celkové zhodnocení bezpečnosti

Uvede se zhodnocení údajů uvedených ve zprávě, včetně jejich kritického rozboru a zhodnocení případných změn poměru rizika a prospěšnosti přípravku; zejména se uvedou

- 2.9.1 změny povahy známých nežádoucích účinků,
- 2.9.2 závažné nežádoucí účinky dosud neuvedené v souhrnu údajů o přípravku,
- 2.9.3 nezávažné nežádoucí účinky dosud neuvedené v souhrnu údajů o přípravku,
- 2.9.4 zvýšení četnosti hlášení nežádoucích účinků uvedených v souhrnu údajů o přípravku,
- 2.9.5 nové informace o interakcích,
- 2.9.6 nové informace o předávkování a jeho léčbě,
- 2.9.7 nové informace o nesprávném používání či zneužívání přípravku a možnosti návyku,
- 2.9.8 nové informace o zkušenostech s používáním přípravku v těhotenství a během kojení,
- 2.9.9 nové informace o bezpečnosti přípravku při použití u zvláštních skupin pacientů, například dětí, starších osob nebo pacientů s postižením jater nebo ledvin,
- 2.9.10 nové informace o účincích při dlouhodobém podávání.

## 2.10 Závěr

Vyhodnocení, které údaje o bezpečnosti přípravku se odlišují od dosavadních poznatků, nebo referenční informace o přípravku. Popíše a zdůvodní se všechna plánovaná nebo zahájená opatření vyplývající z tohoto vyhodnocení.

**229****VYHLÁŠKA**

ze dne 23. června 2008

**o výrobě a distribuci léčiv**

Ministerstvo zdravotnictví a Ministerstvo zemědělství stanoví podle § 114 odst. 2 a k provedení § 63 odst. 1 a 6, § 64 písm. j), k) a q), § 66 odst. 4, § 69 odst. 2, § 70 odst. 4, § 71 odst. 2 a 6, § 72 odst. 1, § 73 odst. 9 písm. b), § 74 odst. 1 a 5, § 75 odst. 2, § 76 odst. 2, § 77 odst. 1 písm. e), g), h) a i) a § 77 odst. 3 a 5 písm. a) a b) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech):

**ČÁST PRVNÍ  
ÚVODNÍ USTANOVENÍ****§ 1****Předmět úpravy**

Tato vyhláška zpracovává příslušné předpisy Evropských společenství<sup>1)</sup> a upravuje

- a) pravidla správné výrobní praxe a správné distribuční praxe,
- b) povolování výroby a distribuce léčivých přípravků, včetně medikovaných krmiv a veterinárních autogenních vakcín, jakož i změn vydaných povolení,
- c) vydávání povolení k činnosti kontrolních laboratoří.

**§ 2****Základní pojmy**

Pro účely této vyhlášky se rozumí

- a) výrobcem osoba vykonávající činnosti, pro které je vyžadováno povolení podle § 57 odst. 1 nebo § 62 zákona o léčivech,
- b) zabezpečováním jakosti souhrn organizačních opatření prováděných s cílem zajištění jakosti požadované pro zamýšlené použití léčivých přípravků a hodnocených léčivých přípravků; tento souhrn zahrnuje i pravidla správné výrobní praxe,
- c) zaslepením záměrné zastření totožnosti hodnoceného léčivého přípravku podle instrukcí zadavatele,
- d) odslepením odhalení totožnosti zaslepeného léčivého přípravku,
- e) referenčním vzorkem vzorek šarže výchozí suroviny, obalu, meziproduktu nebo konečného léčivého přípravku, který je uchováván za účelem analýzy,
- f) retenčním vzorkem vzorek šarže kompletního balení konečného léčivého přípravku, který je uchováván za účelem identifikace; v případě potřeby jej lze použít pro analýzy v průběhu doby použitelnosti konečného léčivého přípravku,
- g) kvalifikací zdokumentované ověření, že prostory a zařízení jsou vhodné pro zamýšlený účel,

<sup>1)</sup> Směrnice Komise 2003/94/ES ze dne 8. října 2003, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi, pokud jde o humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícího se humánních léčivých přípravků, ve znění směrnice 2002/98/ES, směrnice 2003/63/ES, směrnice 2004/24/ES, směrnice 2004/27/ES a nařízení (ES) č. 1901/2006.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícího se veterinárních léčivých přípravků, ve znění směrnice 2004/28/ES.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků ve znění nařízení (ES) č. 1901/2006.

Směrnice Komise 2005/28/ES ze dne 9. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků.

Směrnice Komise 91/412/EHS ze dne 23. července 1991, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi veterinárních léčivých přípravků.

Směrnice Rady 90/167/EHS ze dne 26. března 1990, kterou se stanoví podmínky pro přípravu, uvádění na trh a používání medikovaných krmiv ve Společenství.

- h) validací zdokumentované ověření, že výrobní a kontrolní procesy splňují předem stanovené parametry.

## ČÁST DRUHÁ

### SPRÁVNÁ VÝROBNÍ PRAXE PRO HUMÁNNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

#### § 3

##### Obecné zásady

(1) Ústav při výkonu činností podle § 13 odst. 2 písm. g), § 57 odst. 3 a § 101 zákona o léčivech je povinen dodržovat i postupy Společenství pro inspekce a výměnu informací<sup>2)</sup> zveřejněné Evropskou komisí (dále jen „Komise“).

(2) Při výkladu zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi zohlední výrobci a Ústav podrobné pokyny vydávané Komisí<sup>3)</sup>.

#### § 4

U humánních léčivých přípravků a hodnocených léčivých přípravků dovezených ze třetích zemí dovozce zajišťuje, aby takové přípravky byly vyrobeny v souladu se standardy, které jsou alespoň rovnocenné standardům správné výrobní praxe stanoveným Společenstvím. Dovozece humánních léčivých přípravků kromě toho zajistí, aby tyto přípravky byly vyrobeny výrobcí s povolením k takové výrobě. Dovozece hodnocených léčivých přípravků zajistí, aby takové přípravky byly vyrobeny výrobcem, který byl oznámen Ústavu nebo příslušnému orgánu ve Společenství a byl Ústavem nebo tímto orgánem pro daný účel schválen.

#### § 5

##### Soulad s registrací humánních léčivých přípravků

(1) Výrobce zajišťuje, aby všechny činnosti při výrobě humánních léčivých přípravků, které podléhají registraci, byly prováděny v souladu s údaji předloženými s žádostí o registraci tak, jak byly schváleny Ústavem nebo jiným příslušným orgánem ve Společenství nebo ve třetí zemi. V případě hodnocených léčivých

přípravků výrobce zajišťuje, aby všechny výrobní činnosti byly prováděny v souladu s údaji předloženými zadavatelem v rámci žádosti o povolení nebo ohlášení klinického hodnocení tak, jak byly schváleny Ústavem nebo jiným příslušným orgánem ve Společenství nebo ve třetí zemi.

(2) Pokud je potřebné provést změnu v registrační dokumentaci nebo změnu v dokumentaci předložené v rámci žádosti o klinické hodnocení, oznámí výrobce držiteli rozhodnutí o registraci nebo zadavateli klinického hodnocení tuto skutečnost.

#### § 6

##### Systém zabezpečování jakosti

Výrobce vytvoří a zavede účinný systém zabezpečování jakosti zahrnující aktivní účast vedoucích zaměstnanců a zaměstnanců jednotlivých útvarů.

#### § 7

##### Zaměstnanci

(1) V každém místě výroby má výrobce pro prováděné činnosti k dispozici dostatečný počet způsobilých a přiměřeně kvalifikovaných zaměstnanců vybavených potřebnými pravomocemi tak, aby bylo dosaženo cíle zabezpečování jakosti. Při plnění tohoto požadavku se přihlíží především k druhu, rozsahu, odborné náročnosti a časovému průběhu výrobních a kontrolních činností.

(2) V pracovních náplních stanovených výrobcem jsou stanoveny povinnosti vedoucích a odpovědných zaměstnanců, včetně kvalifikovaných osob, kteří jsou odpovědní za zavedení a dodržování pravidel správné výrobní praxe. Jejich vztahy nadřízenosti a podřízenosti jsou určeny v organizačním schématu; tato schémata a pracovní náplně jsou schvalovány v souladu s vnitřními předpisy výrobce.

(3) Výrobce poskytuje svým zaměstnancům počáteční a průběžný výcvik a školení, jejichž účinnost průběžně ověřuje; výcvik a školení zahrnují především teorii a používání zásad zabezpečování jakosti a správné výrobní praxe a případně zvláštní požadavky na výrobu hodnocených léčivých přípravků.

(4) Výrobce vypracovává hygienické programy

<sup>2)</sup> Souhrn postupů Společenství týkajících se inspekce a výměny informací (Compilation of Community procedures on inspections and exchange of information) v aktuální verzi zveřejněné Evropskou komisí.

<sup>3)</sup> Pravidla pro léčivé přípravky v Evropském společenství, EUDRALEX svazek 4 – Humánní a veterinární léčivé přípravky: Správná výrobní praxe (The rules governing medicinal products in the European Community, EUDRALEX Volume 4 – Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice) v aktuální verzi zveřejněné Evropskou komisí.

přízpůsobené činností, které mají být jeho zaměstnanci prováděny, a průběžně ověřuje jejich dodržování. Tyto programy obsahují především postupy týkající se zdraví, hygienické praxe a oblékání zaměstnanců.

## § 8

### Prostory a zařízení

Výrobce zajišťuje, aby

- a) byly provozní prostory a výrobní zařízení umístěny, navrženy, konstruovány, zabezpečeny, přizpůsobeny a udržovány tak, aby vyhověly specifickým požadavkům, které vyplývají z účelu jejich použití,
- b) byly provozní prostory a výrobní zařízení rozvrženy, konstruovány a provozovány tak, aby bylo minimalizováno riziko chyb a umožněno jejich účinné čištění a údržba, aby se tím zabránilo kontaminaci, křížové kontaminaci a jakémukoli nepříznivému vlivu na jakost humánního léčivého přípravku,
- c) provozní prostory a výrobní zařízení, které jsou kritické pro jakost humánních léčivých přípravků, podléhaly odpovídající kvalifikaci a validaci.

## § 9

### Dokumentace

(1) Výrobce vytvoří a udržuje systém dokumentace založený na specifikacích, výrobních předpisech a instrukcích pro zpracování a balení, postupech a záznamech pro jednotlivé prováděné výrobní činnosti. Dokumenty musí být jasné, bez chyb a musí být aktualizovány. Předem stanovené postupy pro obecné výrobní činnosti a podmínky pro výrobu společně se zvláštními dokumenty pro výrobu každé šarže udržuje výrobce v dostupném stavu pro prováděné činnosti a jejich případnou rekonstrukci. Tento soubor dokumentů výrobce vytvoří a udržuje tak, aby umožnil sledování historie výroby každé šarže a změn zavedených během vývoje hodnoceného léčivého přípravku. V případě humánního léčivého přípravku se dokumentace šarže uchovává alespoň 1 rok po datu ukončení použitelnosti šarží, ke kterým se vztahuje, nebo nejméně 5 let po vydání osvědčení podle § 66 odst. 3 zákona o léčivech, a to podle toho, která doba je delší. V případě hodnoceného léčivého přípravku se dokumentace šarže uchovává nejméně 5 let po dokončení nebo zastavení posledního klinického hodnocení, ve kterém byla šarže

použita. Zadavatel nebo držitel rozhodnutí o registraci, nejedná-li se o tutéž osobu, odpovídá za to, že jsou uchovávány záznamy vyžadované pro následnou registraci podle jiného právního předpisu<sup>4)</sup>. Součástí systému dokumentace je i dokument podle § 43 odst. 2 písm. d), který výrobce aktualizuje a předkládá Ústavu nejméně jednou za 2 roky.

(2) Pokud jsou použity elektronické, fotografické nebo jiné systémy zpracování údajů místo písemných dokumentů, výrobce nejprve systémy validuje tak, aby osobám oprávněným provádět kontrolní činnosti mohl prokázat, že údaje budou během očekávaného období uchovávání s ohledem na použitý datový nosič vhodně uloženy. Údaje uchovávané těmito systémy musí být snadno dostupné v čitelné formě a výrobce je poskytne Ústavu na jeho žádost. Elektronicky uchovávané údaje se ochraňují před ztrátou nebo poškozením metodami, jako je kopírování nebo zálohování nebo převod na jiný systém uchovávání. Jakýkoliv zásah do systému elektronicky uchovávaných údajů se jím zaznamenává.

## § 10

### Vlastní výroba

(1) Výrobce zajišťuje, aby byly

- a) jednotlivé výrobní činnosti prováděny podle předem jím stanovených a schválených instrukcí a postupů a v souladu se správnou výrobní praxí,
- b) k dispozici personální a materiální zdroje a podmínky dostatečné pro provádění kontrol v průběhu výrobního procesu,
- c) všechny odchylky ve výrobním procesu a závady léčivého přípravku dokumentovány a důsledně prošetřeny,
- d) při výrobě použity jako výchozí suroviny pouze léčivé látky, popřípadě pomocné látky, které byly vyrobeny v souladu se zásadami správné výrobní praxe při výrobě surovin.

(2) Výrobce přijímá taková technická nebo organizační opatření, aby se zabránilo křížové kontaminaci a záměnám. V případě hodnocených léčivých přípravků výrobce věnuje zvýšenou pozornost zacházení s těmito přípravky během každého zaslepečování a po jeho dokončení.

(3) V případě humánních léčivých přípravků výrobce validuje každý nový výrobní proces nebo podstatnou změnu výrobního postupu léčivého přípravku.

<sup>4)</sup> Příloha č. 1 vyhlášky č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků.



Kritické fáze výrobních procesů se pravidelně a opakovaně validují.

(4) V případě hodnocených léčivých přípravků výrobce validuje výrobní proces jako celek, pokud je to vhodné, přičemž přihlédne ke stadiu vývoje přípravku. Validují se přinejmenším kritické fáze procesu, například sterilizace. Všechny úkony a části návrhu a vývoje výrobního procesu se plně dokumentují.

## § 11

### Kontrola jakosti

(1) Výrobce zavede a udržuje systém kontroly jakosti. Systém kontroly jakosti zahrnuje odběr vzorků a jejich zkoušení, kontrolu shody léčivého přípravku se specifikacemi a organizaci a dokumentaci postupů propuštění konečných léčivých přípravků.

(2) V případě humánních léčivých přípravků, včetně přípravků dovezených ze třetích zemí, mohou být použity smluvní kontrolní laboratoře povolené podle § 62 odst. 2 zákona o léčivech při dodržení požadků stanovených v § 12. V případě hodnocených léčivých přípravků zajistí zadavatel, aby smluvní kontrolní laboratoř vyhovovala obsahu žádosti podle § 55 odst. 2 zákona o léčivech tak, jak byl schválen Ústavem. Jsou-li hodnocené přípravky dovezeny ze třetích zemí, analytickou kontrolu není třeba provádět.

(3) Během závěrečné kontroly šarže konečného humánního léčivého přípravku před jeho propuštěním do distribuce, prodeje nebo k použití v klinickém hodnocení musí systém kontroly jakosti zohlednit kromě analytických výsledků základní informace, jako jsou podmínky vlastní výroby a přepravy, výsledky kontrol v průběhu výrobního procesu, přezkoumání dokumentů o výrobě, včetně případných odchylek od výrobního postupu, a shoda humánního léčivého přípravku s jeho specifikacemi, včetně konečného balení. Závěrečná kontrola šarže humánního léčivého přípravku je součástí systému propuštění léčivého přípravku kvalifikovanou osobou.

(4) Referenční a retenční vzorky každé šarže konečného humánního léčivého přípravku výrobce uchovává po celou dobu použitelnosti a dále nejméně 12 měsíců po datu ukončení použitelnosti; konečným humánním přípravkem je přípravek, u kterého byly dokončeny všechny výrobní a kontrolní operace. Referenční vzorek má být dostatečně veliký k tomu, aby bylo možno provést kompletní analytické kontroly šarže v souladu s registrační dokumentací. V případě hodnoceného léčivého přípravku uchovává výrobce podle pokynu zadavatele dostatek vzorků každé šarže

nerozplněného přípravku a klíčové složky obalu použité pro každou šarži konečného přípravku nejméně 2 roky po dokončení nebo zastavení posledního klinického hodnocení, ve kterém byla šarže použita, podle toho, která doba je delší. Vzorky výchozích surovin použitých při výrobním procesu, kromě rozpouštědel, plynů nebo vody, se uchovávají nejméně 2 roky po propuštění přípravku. Toto období může být zkráceno, je-li doba použitelnosti surovin, jak je uvedena v příslušné specifikaci, kratší. Pro možnost jejich následné kontroly se všechny tyto vzorky uchovávají k dispozici příslušným kontrolním orgánům. V případě léčivých přípravků vyráběných jednotlivě nebo v malých množstvích, nebo léčivých přípravků vyžadujících zvláštní podmínky uchovávání, postupuje výrobce, pokud jde o podmínky odběru vzorků a uchovávání výchozích surovin a léčivých přípravků, v souladu s pokyny Komise a agentury podle § 11 písm. m) zákona o léčivech. Ústav může určit jiné podmínky odběru vzorků a uchovávání výchozích surovin a léčivých přípravků, vyráběných výrobcem jednotlivě nebo v malých množstvích nebo jejichž uchovávání vyžaduje zvláštní podmínky.

(5) Kvalifikovaná osoba výrobce, popřípadě dovozce humánních léčivých přípravků, propustí šarži hodnoceného léčivého přípravku, pokud

- a) v případě hodnocených léčivých přípravků vyrobených v České republice byla vyrobena a zkontrolována v souladu s požadavky správné výrobní praxe podle § 64 písm. k) a l) zákona o léčivech, s údaji ve složce specifikací přípravku a s dokumentací předloženou v rámci žádosti o klinické hodnocení,
- b) v případě hodnocených léčivých přípravků dovezených ze třetí země byla vyrobena a zkontrolována v souladu s požadavky správné výrobní praxe alespoň rovnocennými požadavkům stanoveným předpisy Společenství, s údaji ve složce specifikací přípravku a s dokumentací předloženou v rámci žádosti o klinické hodnocení,
- c) v případě hodnoceného léčivého přípravku, který je srovnávacím přípravkem dovezeným ze třetí země a který je registrován v České republice, byla podrobena všem vyžadovaným analýzám, zkouškám a kontrolám nezbytným pro potvrzení její jakosti, v souladu s dokumentací předloženou v rámci žádosti o klinické hodnocení, pokud nelze uplatnit postup podle § 66 odst. 2 zákona o léčivech,
- d) v případě hodnoceného léčivého přípravku, který je srovnávacím přípravkem dovezeným ze země, s nímž byla uzavřena příslušná mezinárodní do-

hoda<sup>5)</sup>, a který není registrován v České republice, bylo před povolením, popřípadě ohlášením klinického hodnocení posouzeno rovněž, zda

1. srovnávací přípravek byl upraven osobou, která je držitelem povolení k výrobě hodnoceného léčivého přípravku,
2. byl předložen doklad, že daný přípravek má platnou registraci ve třetí zemi.

(6) Pokud dojde k propuštění podle odstavce 5 v členském státě Společenství, nemusí být hodnocené léčivé přípravky podrobovány dalším kontrolám, jsou-li dováženy do České republiky z členského státu Společenství a je-li k dispozici osvědčení o propuštění šarže podepsané kvalifikovanou osobou. Toto ustanovení se uplatní i v případě humánních léčivých přípravků, neregistrovaných podle zákona o léčivech, dovezených pro použití lékařem podle § 8 odst. 3 zákona o léčivech z členského státu Společenství nebo v případě léčivých přípravků dovezených pro specifické léčebné programy podle § 49 zákona o léčivech z členského státu Společenství.

(7) V případě léčivých přípravků neregistrovaných podle zákona o léčivech a dovezených pro specifické léčebné programy podle § 49 zákona o léčivech ze třetí země kvalifikovaná osoba dovozce podle § 64 písm. a) zákona o léčivech propustí šarži dovezeného léčivého přípravku, pokud se všemi dostupnými prostředky ujistila, že byla vyrobena a zkontrolována v souladu s požadavky správné výrobní praxe přinejmenším rovnocennými požadavkům stanoveným předpisy Společenství; v těchto případech se analytická kontrola nevyžaduje.

## § 12

### Činnosti prováděné na základě smlouvy

(1) Pro každou výrobní činnost nebo činnost spojenou s výrobou uzavřou zadávající (dále jen „objednatel“) a osoba, která má činnost vykonávat (dále jen „zhotovitel“), písemnou smlouvu. Výrobní činnost spočívající v přebalování již propuštěných léčivých přípravků může však zhotovitel vykonávat pouze tehdy, jedná-li se o léčivé přípravky hodnocené nebo souběžně dovážené.

(2) Smlouva podle odstavce 1 jednoznačně vymezí

odpovědnost každé strany, především dodržování správné výrobní praxe zhotovitelem a způsob, jakým kvalifikovaná osoba splní své povinnosti.

(3) Zhotovitel nesmí dále smluvně zadat žádnou z prací, které mu byly svěřeny smlouvou, bez písemného schválení objednatele.

(4) Zhotovitel musí dodržovat zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi a podrobit se kontrolám prováděným Ústavem.

## § 13

### Reklamace, stažení a odslepení humánního léčivého přípravku v naléhavých případech

(1) Výrobce při zavedení systému v souladu s § 64 písm. f) a g) zákona o léčivech dohlíží, aby byla zaznamenána a vyšetřena každá stížnost a reklamace týkající se jakosti humánního léčivého přípravku, který vyrábí, a to včetně hodnocených humánních léčivých přípravků.

(2) Zadavatel zavede postup pro rychlé odslepení zaslepených hodnocených léčivých přípravků, když je to potřebné pro okamžité stažení podle odstavce 1. Zadavatel zajistí, aby postup odhalil totožnost zaslepeného hodnoceného léčivého přípravku pouze tehdy, je-li to nezbytné.

## § 14

### Vnitřní kontrola

Výrobce provádí opakované vnitřní kontroly jako součást systému zabezpečování jakosti, kterými sleduje dodržování pravidel správné výrobní praxe a které mu umožní v případě potřeby následně přijímat všechna nezbytná nápravná opatření. O takových vnitřních kontrolách a o všech následně přijatých nápravných opatřeních výrobce pořizuje a uchovává záznamy.

## § 15

### Označení na obalu

V případě hodnoceného léčivého přípravku musí být označení na obalu takové, aby zabezpečilo ochranu subjektu hodnocení a zpětnou sledovatelnost, umožnilo identifikaci hodnoceného léčivého přípravku a hodnocení a usnadnilo řádné použití hodnoceného léčivého přípravku.

<sup>5)</sup> Například dohoda o vzájemném uznávání ve vztahu k posuzování shody, osvědčení a označení mezi Evropským společenstvím a Austrálií (Úř. věst. L 229, 17. 8. 1998, s. 3), dohoda o vzájemném uznávání ve vztahu k posuzování shody mezi Evropským společenstvím a Novým Zélandem (Úř. věst. L 229, 17. 8. 1998, s. 62), dohoda o vzájemném uznávání mezi Evropským společenstvím a Kanadou (Úř. věst. L 280, 16. 10. 1998, s. 3), dohoda o vzájemném uznávání mezi Evropským společenstvím a Japonskem (Úř. věst. L 284, 29. 10. 2001, s. 3), dohoda mezi Evropským společenstvím a Švýcarskou konfederací o vzájemném uznávání ve vztahu k posuzování shody (Úř. věst. L 114, 30. 4. 2002, s. 369).

## ČÁST TŘETÍ

### SPRÁVNÁ VÝROBNÍ PRAXE PRO VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

#### Obecné zásady

##### § 16

(1) Veterinární ústav se při výkonu činností podle § 16 odst. 2 písm. a) bodů 2 a 3, § 16 odst. 2 písm. e) a § 101 zákona o léčivech řídí i postupy Společenství pro inspekce a výměnu informací<sup>2)</sup> zveřejněné Komisí.

(2) Při výkladu zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi zohlední výrobci a Veterinární ústav podrobné pokyny vydávané Komisí<sup>3)</sup>.

##### § 17

V případě veterinárních léčivých přípravků dovážených ze třetích zemí zajišťuje dovozce, aby tyto přípravky byly vyráběny výrobci s povolením k výrobě těchto přípravků, kteří splňují standardy správné výrobní praxe, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům správné výrobní praxe stanoveným Společenstvím.

##### § 18

(1) Výrobce zajišťuje, aby všechny výrobní činnosti, které jsou uvedeny v údajích a dokumentaci přikládaných k žádostem o registraci veterinárních léčivých přípravků, byly prováděny tak, jak jsou registrovány Veterinárním ústavem nebo jiným příslušným orgánem ve Společenství nebo ve třetí zemi.

(2) Pokud je potřebná změna v údajích nebo dokumentaci, na základě kterých je veterinární léčivý přípravek registrován, předloží výrobce, pokud je současně držitelem rozhodnutí o registraci, Veterinárnímu ústavu nebo jinému příslušnému orgánu ve Společenství nebo ve třetí zemi, který veterinární léčivý přípravek registruje, žádost o změnu registrace v souladu s pravidly platnými pro předkládání takových žádostí. Pokud výrobce není současně držitelem rozhodnutí o registraci pro příslušný veterinární léčivý přípravek, informuje držitele rozhodnutí o registraci veterinárního léčivého přípravku o všech okolnostech, které mohou vést k nutnosti změny registrace.

##### § 19

#### Systém zabezpečování jakosti

Výrobce vytvoří a zavede účinný systém zabezpečování jakosti zahrnující aktivní účast vedoucích zaměstnanců a zaměstnanců jednotlivých útvarů.

##### § 20

#### Zaměstnanci

(1) V každém místě výroby má výrobce pro prováděné činnosti k dispozici dostatečný počet způsobilých a přiměřeně kvalifikovaných zaměstnanců vybavených potřebnými pravomocemi tak, aby bylo dosaženo cíle zabezpečování jakosti. Při plnění tohoto požadavku se přihlíží především k druhu, rozsahu, odborné náročnosti a časovému průběhu výrobních a kontrolních činností.

(2) Pro vedoucí a odpovědné zaměstnance, včetně kvalifikované osoby nebo kvalifikovaných osob, kteří jsou odpovědní za zavedení a dodržování pravidel správné výrobní praxe, stanoví výrobce, s ohledem na všechny činnosti vykonávané příslušnými zaměstnanci, v pracovních náplních zaměstnanců podrobný výčet rozsahu zajišťované činnosti a vymezení jejich odpovědnosti. Jejich vztahy nadřízenosti a podřízenosti jsou stanoveny v organizačním schématu; tato schémata a pracovní náplně jsou schvalovány v souladu s vnitřními předpisy výrobce.

(3) Výrobce poskytuje svým zaměstnancům počáteční a průběžné školení a výcvik, jejichž účinnost průběžně ověřuje; školení a výcvik zahrnují především teorii a používání zásad zabezpečování jakosti a správné výrobní praxe.

(4) Výrobce vypracovává hygienické programy přizpůsobené činnostem, které mají být prováděny, a průběžně ověřuje jejich dodržování. Tyto programy obsahují především postupy týkající se zdraví, hygieny a oblékání zaměstnanců.

##### § 21

#### Prostory a výrobní zařízení

Výrobce zajišťuje, aby:

- byly provozní prostory a výrobní zařízení umístěny, navrženy, konstruovány, zabezpečeny, přizpůsobeny a udržovány tak, aby vyhověly specifickým požadavkům, které vyplývají z účelu jejich použití,
- byly provozní prostory a výrobní zařízení uspořádány, rozvrženy, vybaveny, konstruovány a provozovány tak, aby se minimalizovalo riziko chyb a aby bylo umožněno účinné čištění a údržba, s cílem zabránit kontaminaci, křížové kontaminaci a jakémukoli nepříznivému vlivu na jakost veterinárního léčivého přípravku,
- provozní prostory a výrobní zařízení, které jsou kritické pro jakost veterinárních léčivých přípravků, podléhaly vhodné kvalifikaci, která je

v pravidelných intervalech v přiměřeném rozsahu opakována.

## § 22

### Dokumentace

(1) Výrobce vytvoří a udržuje systém dokumentace založený na specifikacích, výrobních předpisech a instrukcích pro zpracování a balení, postupech a záznamech postihujících jednotlivé prováděné výrobní činnosti. Dokumenty musí být jasné, bez chyb a musí být aktualizovány. Předem stanovené postupy pro obecné výrobní činnosti a podmínky, společně s dokumenty specifickými pro výrobu každé šarže, se udržují tak, aby byly dostupné. Tento soubor dokumentů výrobce vytvoří a udržuje tak, aby umožnil sledování historie výroby každé šarže. V případě veterinárního léčivého přípravku se dokumentace týkající se výroby příslušné šarže uchovává nejméně 1 rok po datu ukončení použitelnosti šarže, ke které se vztahuje, nebo nejméně 5 let po vydání osvědčení podle § 66 odst. 3 zákona o léčivech, a to podle toho, která doba je delší.

(2) Pokud jsou místo písemných dokumentů použity elektronické, fotografické nebo jiné systémy zpracování údajů, výrobce nejprve systémy validuje tak, že prokáže, že údaje budou během očekávaného období uchovávání s ohledem na použitý systém vhodně uloženy. Údaje uchovávané těmito systémy musí být snadno dostupné v čitelné formě a výrobce je poskytne Veterinárnímu ústavu na jeho žádost. Elektronicky uchovávané údaje se ochraňují před ztrátou nebo poškozením metodami, jako je kopírování nebo zálohování nebo převod na jiný systém uchovávání. Jakýkoliv zásah do systému elektronicky uchovávaných údajů se jím zaznamenává.

## § 23

### Vlastní výroba

(1) Výrobce zajišťuje, aby byly jednotlivé výrobní činnosti prováděny podle jím předem stanovených instrukcí a postupů a v souladu s pravidly správné výrobní praxe. Dále zajišťuje, aby byly k dispozici přiměřené a dostatečné zdroje pro kontroly v průběhu výrobního procesu.

(2) Výrobce přijímá taková technická nebo organizační opatření, aby se zabránilo křížové kontaminaci a záměnám.

(3) V případě veterinárních léčivých přípravků výrobce validuje každý nový výrobní proces nebo významné změny výrobního postupu veterinárního léčivého přípravku. Kritické fáze výrobních procesů se pravidelně a opakovaně validují.

## § 24

### Kontrola jakosti

(1) Útvar kontroly jakosti, který vždy zřizuje a udržuje výrobce, je řízen osobou uvedenou v § 64 písm. e) zákona o léčivech.

(2) Útvar kontroly jakosti má k dispozici laborator nebo laboratoře pro kontrolu jakosti přiměřeně obsazené zaměstnanci a vybavené zařízením pro provádění potřebných hodnocení a zkoušení výchozích surovin, obalových materiálů a zkoušek meziproduktů a konečných přípravků. V případě veterinárních léčivých přípravků, včetně přípravků dovezených ze třetích zemí, mohou být použity smluvní kontrolní laboratoře povolené v souladu s § 62 odst. 2 zákona o léčivech při dodržení požadavků stanovených v § 25.

(3) Během závěrečné kontroly šarže konečného veterinárního léčivého přípravku před jeho propuštěním do oběhu musí systém kontroly jakosti zohlednit kromě analytických výsledků základní informace, jako jsou podmínky vlastní výroby a přepravy, výsledky kontrol v průběhu výrobního procesu, přezkoumání dokumentů o výrobě, včetně případných odchylek od výrobního postupu, a shoda veterinárního léčivého přípravku s jeho specifikacemi, včetně konečného balení. Závěrečná kontrola šarže veterinárního léčivého přípravku je součástí systému propouštění léčivého přípravku kvalifikovanou osobou.

(4) Referenční a retenční vzorky každé šarže konečného veterinárního léčivého přípravku uchovává výrobce po celou dobu použitelnosti a dále nejméně 12 měsíců po uplynutí data použitelnosti příslušné šarže. Vzorky výchozích surovin použitých při výrobním procesu, kromě rozpouštědel, plynů nebo vody, uchovává výrobce nejméně 2 roky po vydání osvědčení podle § 66 odst. 3 zákona o léčivech. Toto období může být zkráceno, pokud je doba použitelnosti surovin, jak je uvedena v příslušné specifikaci, kratší. Všechny tyto vzorky uchovává výrobce tak, aby byly na vyžádání k dispozici Veterinárnímu ústavu. Veterinární ústav může schválit, aby v případě některých veterinárních léčivých přípravků, které jsou vyráběny jednotlivě nebo v malých množstvích, nebo jejichž uchovávání vyžaduje zvláštní podmínky, byly určeny jiné podmínky odběru vzorků a uchovávání výchozích surovin a konečných přípravků. Není-li v povolení k výrobě stanoveno jinak, uchovává výrobce konečné přípravky v takovém množství, které umožní dvojí úplné přezkoušení přípravku v souladu s údaji uvedenými v registrační dokumentaci veterinárního léčivého přípravku.

(5) Výrobce konečného přípravku, který není současně držitelem rozhodnutí o registraci veterinár-

ního léčivého přípravku, poskytuje na vyžádání vzorky veterinárního léčivého přípravku držiteli rozhodnutí o registraci za účelem splnění povinnosti podle § 33 odst. 3 písm. d) zákona.

#### § 25

##### **Činnosti prováděné na základě smlouvy**

(1) Pro každou výrobní činnost nebo činnost spojenou s výrobou musí být uzavřena písemná smlouva mezi objednavatelem a příjemcem smlouvy.

(2) Smlouva podle odstavce 1 jednoznačně vymezí povinnosti každé smluvní strany, především dodržování pravidel správné výrobní praxe příjemcem smlouvy a způsob, jakým kvalifikovaná osoba odpovídá za osvědčení každé šarže zajistí úplné plnění své odpovědnosti.

(3) Příjemce smlouvy nesmí dále smluvně zadat žádnou z činností, které mu byly svěřeny smlouvou, bez písemného schválení objednatele.

(4) Příjemce smlouvy musí dodržovat zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi a podrobit se kontrolám prováděným Veterinárním ústavem.

#### § 26

##### **Reklamace a stahování přípravku**

Výrobce v rámci jím zavedených systémů pro zaznamenávání a přezkoumávání reklamací a bezodkladného stahování veterinárních léčivých přípravků z distribuční sítě zaznamenaná a prošetří všechny reklamace týkající se závady v jakosti. Výrobce informuje Veterinární ústav o všech závadách v jakosti, které by mohly mít za následek stažení nebo neobvyklé omezení dodávek, a pokud je to možné, uvede dále země určení. Není-li výrobce současně držitelem rozhodnutí o registraci veterinárního léčivého přípravku, přijímá dále taková opatření, kterými zajistí rychlou a účinnou výměnu informací a koordinaci opatření s držitelem rozhodnutí o registraci.

#### § 27

##### **Vnitřní kontrola**

Výrobce provádí opakované vnitřní kontroly, které jsou součástí systému zabezpečování jakosti, kterými sleduje zavedení a dodržování pravidel správné výrobní praxe a které mu umožní následně přijímat veškerá nezbytná nápravná opatření. O takových vnitřních kontrolách a o všech následně přijatých nápravných opatřeních výrobce vede a uchovává záznamy.

## **ČÁST ČTVRTÁ**

### **PRAVIDLA SPRÁVNÉ VÝROBNÍ PRAXE PRO KONTROLNÍ LABORATOŘ**

#### § 28

Pravidla správné výrobní praxe se pro kontrolní laboratoř stanoví takto:

- a) na činnost kontrolní laboratoře se přiměřeně použijí ustanovení § 3, 4, 6 až 9, 11 až 14, jde-li o humánní léčivé přípravky nebo léčivé látky a pomocné látky pro výrobu humánních léčivých přípravků, nebo ustanovení § 16 až 22 a 24 až 27, jde-li o veterinární léčivé přípravky nebo léčivé látky a pomocné látky pro výrobu veterinárních léčivých přípravků,
- b) kontrolní laboratoř ověřuje jakost léčivé látky nebo pomocné látky dodávané osobám oprávněným připravovat léčivé přípravky v souladu s požadavky Evropského lékopisu podle § 11 písm. c) zákona o léčivech; pokud daná látka není v Evropském lékopisu uvedena, v souladu s požadavky Českého lékopisu podle § 11 písm. d) zákona o léčivech nebo lékopisu jiného členského státu a v případech, kdy není uvedena ani v jednom z těchto lékopisů, podle požadavků lékopisu třetí země,
- c) kontrolní laboratoř vystaví výrobci o ověření jakosti léčivé látky nebo pomocné látky dodávané osobám oprávněným připravovat léčivé přípravky doklad, který obsahuje nejméně následující údaje:
  1. název látky,
  2. odkaz na zkušební normu nebo předpis,
  3. číslo šarže,
  4. dobu použitelnosti,
  5. údaj o reprezentativnosti vzorku použitého ke zkoušení,
  6. rozsah zkoušení, včetně limitů zkoušek,
  7. výsledky jednotlivých zkoušek,
  8. závěr zkoušení,
  9. datum vystavení dokladu,
  10. identifikační číslo dokladu o ověření jakosti, včetně evidenčního čísla kontrolní laboratoře.

## **ČÁST PÁTÁ**

### **VÝROBA MEDIKOVANÝCH KRMIV**

#### § 29

Pokud ustanovení této části nestanoví jinak, použijí se při výrobě a kontrole medikovaných krmiv ustanovení o podmínkách správné výrobní praxe uvedených v části třetí.

## § 30

(1) Výrobce medikovaných krmiv odebírá medikované premixy pro výrobu medikovaných krmiv pouze od výrobců medikovaných premixů nebo od distributorů.

(2) Součástí kontroly jakosti prováděné výrobcem medikovaných krmiv jsou zejména pravidelné kontroly zaměřené na homogenitu, stabilitu, uchovatelnost vyráběných medikovaných krmiv a křížovou kontaminaci, včetně laboratorního ověřování.

(3) Výrobce odebírá z každé šarže vyrobeného medikovaného krmiva vzorky, které uchovává po dobu nejméně 5 měsíců po uplynutí doby použitelnosti dané šarže.

(4) Součástí dokumentace a záznamů podle § 22 jsou u výrobců medikovaných krmiv dále předpisy pro medikovaná krmiva, záznamy o typu a množství medikovaných premixů a krmiv použitých pro výrobu medikovaného krmiva, adresy chovatelů zvířat uvedených v předpise pro medikované krmivo, identifikace distributora, pokud distribuci vlastních medikovaných krmiv nezajišťuje sám výrobce, a identifikace veterinárního lékaře, který výrobu medikovaného krmiva předepsal.

(5) Výrobce zajišťuje, aby byly medikované premixy, meziprodukty medikovaných krmiv a medikovaná krmiva skladovány ve vhodných oddělených a zabezpečených prostorách nebo hermeticky uzavřených kontejnerech, které jsou určeny ke skladování těchto produktů.

(6) Výrobce zřetelně označuje medikovaná krmiva vždy slovy „Medikované krmivo“. Kromě toho výrobce na obalu medikovaných krmiv nebo jako součást průvodní dokumentace medikovaného krmiva podle § 74 odst. 5 zákona o léčivech uvádí

- a) výrobce medikovaného krmiva,
- b) medikovaný premix nebo medikované premixy použité pro výrobu medikovaného krmiva,
- c) léčivou látku nebo léčivé látky obsažené v medikovaném krmivu s uvedením běžného názvu a koncentrace,
- d) číslo šarže medikovaného krmiva,
- e) druh a kategorie zvířat, pro které je medikované krmivo určeno,
- f) zvláštní instrukce pro chovatele, zejména množství medikovaného krmiva v denní krmné dávce, frekvence podávání, délku trvání léčby a ochrannou lhůtu,
- g) datum použitelnosti medikovaného krmiva,
- h) podmínky uchovávání,

- i) způsob nakládání s nepoužitým medikovaným krmivem,
- j) údaj „Pouze pro zvířata“,
- k) adresu chovatele, pro kterého je medikované krmivo určeno.

(7) Vzor označení na obalu medikovaných krmiv uvede Veterinární ústav ve Věstníku Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv a dále způsobem umožňujícím dálkový přístup.

(8) Kvalifikovaná osoba nepropustí medikované krmivo do oběhu, pokud medikované krmivo nebylo vyrobeno, kontrolováno a označeno v souladu s požadavky stanovenými zákonem o léčivech, jeho prováděcími předpisy, podmínkami stanovenými v povolení k výrobě nebo pokud nebylo vyrobeno v souladu s předpisem pro medikované krmivo vystaveným příslušným ošetřujícím veterinárním lékařem.

(9) Výrobce medikovaného krmiva je oprávněn sjednat část výroby nebo kontroly medikovaných krmiv u jiného výrobce medikovaných krmiv nebo v případě kontroly u kontrolní laboratoře za podmínek stanovených v § 25.

## § 31

(1) Specializovaný kurz podle § 73 odst. 9 písm. b) zákona, který absolvuje kvalifikovaná osoba výrobce medikovaných krmiv, zahrnuje výuku

- a) právních předpisů České republiky a Společenství v oblasti regulace léčiv, včetně krmiv a medikovaných krmiv,
- b) farmakologie,
- c) toxikologie,
- d) správné výrobní praxe medikovaných krmiv a technologie výroby krmiv se zvláštním zaměřením na homogenitu, stabilitu a uchovatelnost medikovaných krmiv a problematiku kontaminace a čištění.

(2) Délka trvání specializovaného kurzu činí nejméně 160 výukových hodin. Organizaci specializovaného kurzu koordinuje Veterinární ústav, který upřesní požadavky na zajištění kurzu ve Věstníku Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a dále způsobem umožňujícím dálkový přístup. Veterinární ústav provádí hodnocení návrhů kurzů a vydává k návrhům kurzů stanoviska s ohledem na zajištění jejich odborné náplně. Na závěr kurzu je vydáno osvědčení o jeho absolvování.

(3) Osvědčení podle odstavce 2 nebo doklad o znalostech nejméně v rozsahu podle odstavce 1 získaných v některém z členských států Společenství předkládá výrobce medikovaných krmiv v rámci žádosti o povolení k výrobě podle § 43 nebo v rámci žádosti

o změnu v povolení k výrobě, dojde-li ke změně kvalifikované osoby.

## ČÁST ŠESTÁ

### VÝROBA VETERINÁRNÍCH AUTOGENNÍCH VAKCÍN

#### § 32

Pokud ustanovení této části nestanoví jinak, při výrobě a kontrole veterinárních autogenních vakcín se použijí ustanovení o podmínkách správné výrobní praxe uvedené v části třetí.

#### § 33

(1) Výrobce používá pro výrobu veterinárních autogenních vakcín, s výjimkou patogenů nebo antigenů získaných podle § 71 zákona o léčivech, jen takové suroviny, které odpovídají požadavkům na jakost stanoveným Evropským lékopisem, Českým lékopisem nebo lékopisem používaným úředně v členských státech Společenství, nebo požadavkům na jakost stanoveným v upřesňujících pokynech Veterinárního ústavu.

(2) Výrobce nepoužívá pro výrobu veterinárních autogenních vakcín antigeny nebo patogeny určené pro podání koňovitým.

(3) Oznámení podle § 71 odst. 6 zákona obsahuje

- a) výrobce veterinární autogenní vakcíny,
- b) složení veterinární autogenní vakcíny s uvedením antigenů nebo patogenů obsažených ve veterinární autogenní vakcíně,
- c) název, adresu a registrační číslo hospodářství podle ústřední evidence, kde byly získány antigeny nebo patogeny použité pro výrobu veterinární autogenní vakcíny a kde bude veterinární autogenní vakcína použita,
- d) druh a kategorii zvířat, u kterých bude veterinární autogenní vakcína použita,
- e) jméno, případně jména, příjmení a adresu pracoviště veterinárního lékaře, který veterinární autogenní vakcínu předepsal,
- f) celkové předepsané množství veterinární autogenní vakcíny,
- g) datum použitelnosti veterinární autogenní vakcíny,
- h) zvláštní upozornění, jsou-li uvedena v předpise veterinárního lékaře pro veterinární autogenní vakcínu podle § 71 odst. 2 zákona o léčivech.

(4) Na vnitřních a případně i na vnějších obalech veterinárních autogenních vakcín a v příbalové informaci se uvádí

- a) výrobce veterinární autogenní vakcíny,
- b) číslo šarže veterinární autogenní vakcíny,
- c) datum použitelnosti veterinární autogenní vakcíny; datum použitelnosti je nejvýše 6 měsíců od data výroby veterinární autogenní vakcíny,
- d) laboratoř, která izolovala antigen nebo patogeny, pokud se liší od výrobce,
- e) složení veterinární autogenní vakcíny,
- f) jméno, případně jména, příjmení a adresa pracoviště veterinárního lékaře, který veterinární autogenní vakcínu předepsal,
- g) indikace,
- h) druh a kategorie zvířat, u kterých má být veterinární autogenní vakcína použita,
- i) chov a lokalita, ze které byly získány antigeny nebo patogeny použité pro výrobu veterinární autogenní vakcíny,
- j) upozornění, že vakcínu lze použít pouze ve stádě a v hospodářství, kde byly získány antigeny nebo patogeny, ze kterých byla veterinární autogenní vakcína vyrobena, s konkrétním registračním číslem hospodářství podle ústřední evidence,
- k) upozornění, že vakcínu smí použít pouze ošetřující veterinární lékař, který veterinární vakcínu předepsal, s uvedením jména a adresy pracoviště příslušného veterinárního lékaře,
- l) upozornění „Veterinární autogenní vakcína – před použitím je nutné provést zkoušku snášenlivosti na cílových zvířatech“,
- m) podmínky uchovávání,
- n) údaj „Pouze pro zvířata“,
- o) zvláštní upozornění, pokud jsou uvedena v předpisu veterinárního lékaře pro veterinární autogenní vakcínu podle § 71 odst. 2 zákona o léčivech,
- p) upozornění pro zacházení s nespotřebovanou nebo nepoužitelnou autogenní vakcínou podle § 71 odst. 2 zákona o léčivech.

(5) Výrobce dokumentuje v souladu s § 22 zacházení s antigeny nebo patogeny použitými pro výrobu veterinárních autogenních vakcín a hodnocení jejich použitelnosti pro výrobu veterinárních autogenních vakcín. Součástí dokumentace a záznamů podle § 22 jsou u výrobců veterinárních autogenních vakcín dále předpisy pro veterinární autogenní vakcíny.

(6) V rámci kontroly jakosti přijímá výrobce ve-

terinárních autogenních vakcín taková opatření, kterými zajišťuje zejména kontrolu mikrobiologické jakosti veterinárních autogenních vakcín v souladu s požadavky na mikrobiologickou jakost veterinárních imunologických léčivých přípravků stanovenými Evropským lékopisem a zkoušku snášenlivosti na cílových zvířatech.

## ČÁST SEDMÁ

### VÝROBA LÉČIVÝCH LÁTEK A POMOCNÝCH LÁTEK

#### § 34

(1) Pokud ustanovení této části nestanoví jinak, použijí se při výrobě léčivých látek a pomocných látek pro výrobu humánních a veterinárních léčivých přípravků a jejich kontrole ustanovení o podmínkách správné výrobní praxe uvedených v části druhé, popřípadě části třetí přiměřeně.

(2) Výrobce léčivých látek, který vyrábí plyny používané při poskytování zdravotní péče, opatřuje každou dodávku tohoto plynu do zdravotnického zařízení dokladem o ověření jakosti.

(3) Výrobce léčivých látek a pomocných látek dodávaných osobám oprávněným připravovat léčivé přípravky vystaví doklad o ověření jakosti léčivé látky nebo pomocné látky, který obsahuje údaje podle § 28 písm. b), popřípadě vystavení takového dokladu zajistí.

(4) Splnění požadavků správné výrobní praxe při výrobě surovin výrobce léčivých látek dokládá certifikátem výrobce léčivých látek, který uvádí jednotlivé vyráběné léčivé látky. Pro náležitosti žádosti o vydání certifikátu pro výrobce léčivých látek a pro změny údajů v této žádosti platí § 43 přiměřeně.

## ČÁST OSMÁ

### SPRÁVNÁ DISTRIBUČNÍ PRAXE

#### § 35

#### Zásady

Pro zabezpečení standardní distribuce léčivých přípravků distributor

- a) vytvoří a v jejím průběhu soustavně a systematicky uplatňuje souhrn požadavků uvedených v § 36 až 39,
- b) nakupuje a dodává registrované léčivé přípravky nebo neregistrované humánní léčivé přípravky<sup>6)</sup> nebo humánní léčivé přípravky určené pro specifické léčebné programy<sup>7)</sup>, neregistrované léčivé přípravky povolené Státní veterinární správou podle § 46 zákona o léčivech při dodržení podmínek pro uvádění na trh, jak byly Státní veterinární správou stanoveny, nebo veterinární léčivé přípravky registrované v jiném členském státě, při splnění podmínek stanovených v § 48 zákona o léčivech a při dodržení případných omezení stanovených Veterinárním ústavem,
- c) distribuuje humánní a veterinární léčivé přípravky za účelem humanitární pomoci<sup>8)</sup> za podmínek stanovených v § 39,
- d) vytvoří a udržuje účinný systém zabezpečování jakosti,
- e) dohodne s osobami oprávněnými vydávat léčivé přípravky podle § 82 odst. 2 zákona o léčivech na základě jejich požadavku množství a časové intervaly dodávek tak, aby léčivé přípravky, jejichž je distributorem, byly v potřebném rozsahu zajištěny pro potřeby poskytování zdravotní péče pacientům v České republice podle § 77 odst. 1 písm. h) zákona o léčivech.

#### § 36

#### Zaměstnanci

(1) K zajištění skladování léčivých přípravků a k manipulaci s nimi zabezpečuje distributor v každém místě distribuce pro prováděné činnosti dostatečný počet způsobilých a přiměřeně kvalifikovaných zaměstnanců.

(2) Distributor ve vztahu k zaměstnancům působícím v distribuci léčivých přípravků splní tyto požadavky:

- a) stanoví odpovědnosti a pravomoci související se zajišťováním systému zabezpečování jakosti, včetně zabezpečení dostatečných pravomocí a vybavení pro kvalifikovanou osobu podle § 76 odst. 1 písm. b) zákona o léčivech,
- b) zajistí, že zaměstnanci budou vyškoleni podle rozsahu vykonávaných činností.

<sup>6)</sup> § 8 odst. 3 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech).

<sup>7)</sup> § 49 zákona č. 378/2007 Sb.

<sup>8)</sup> § 75 odst. 2 zákona č. 378/2007 Sb.



## § 37

**Prostory a technické zařízení**

Distributor zajišťuje, aby prostory a technické zařízení určené pro distribuci léčivých přípravků odpovídaly druhu a rozsahu distribuovaných léčivých přípravků. Dále zajišťuje, aby byly tyto prostory a technické zařízení navrženy, udržovány a kontrolovány tak, aby bylo zabezpečeno správné zacházení s léčivými přípravky.

## § 38

**Dokumentace**

(1) Distributor vypracovává a udržuje aktuální písemné postupy pro činnosti, které mohou ovlivnit jakost léčivých přípravků nebo distribučních činností, jako jsou postupy příjmu, kontroly dodávek, skladování, čištění a údržby prostor včetně deratizace, kontroly podmínek skladování, včetně ochrany léčivých přípravků při skladování a přepravě, stažení léčivých přípravků, objednávání, vracení a dodávání.

(2) O činnostech souvisejících s distribucí, včetně provádění vnitřních kontrol podle § 39 odst. 10 a 11, a o reklamacích a jejich přezkoumání distributor vede záznamy.

(3) Záznamy o příjmu a dodávkách léčivých přípravků obsahují:

- a) název léčivého přípravku,
- b) kód přidělený léčivému přípravku Ústavem nebo Veterinárním ústavem,
- c) datum příjmu nebo dodávky,
- d) jméno, případně jména, příjmení, místo podnikání fyzické osoby, která je dodavatelem nebo odběratelem a její identifikační číslo, bylo-li přiděleno, u odběratele nebo dodavatele, který je právnickou osobou, jeho obchodní firmu, popřípadě název, sídlo, adresu pro doručování a identifikační číslo, bylo-li přiděleno, a jde-li o distribuci chovateli podle § 77 odst. 1 písm. c) bodu 8 zákona o léčivech, obsahují záznamy dále název, adresu a registrační číslo hospodářství podle ústřední evidence, do kterého jsou veterinární léčivé přípravky distribuovány,
- e) údaje o nakoupeném nebo prodaném množství a identifikaci dodávaných léčivých přípravků, umožňující sledovat cestu distribuce každého přípravku, včetně údajů o době jejich použitelnosti,
- f) číslo šarže;

při vedení těchto záznamů distributor zajistí, aby jednotlivé položky podle písmen a) až f) nebyly zaměnitelné.

(4) Záznamy o distribuci reklamních vzorků léčivých přípravků obsahují:

- a) název léčivého přípravku,
- b) kód přidělený léčivému přípravku Ústavem nebo Veterinárním ústavem,
- c) datum dodání,
- d) jméno, případně jména, příjmení, popřípadě místo podnikání fyzické osoby, která je odběratelem, a její identifikační číslo, bylo-li přiděleno, u odběratele, který je právnickou osobou, jeho obchodní firmu, popřípadě název, sídlo, adresu pro doručování a identifikační číslo, bylo-li přiděleno,
- e) údaje o množství a identifikaci dodávaných léčivých přípravků, umožňující sledovat cestu distribuce každého reklamního vzorku, včetně údajů o době jejich použitelnosti,
- f) číslo šarže;

při vedení této dokumentace distributor zajistí, aby jednotlivé položky podle písmen a) až f) nebyly zaměnitelné. V případě distribuce reklamních vzorků obchodním zástupcům distributor dále uchovává písemné pověření držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o reklamní vzorky léčivého přípravku registrovaného tímto držitelem.

(5) Distributor dále uchovává

- a) v případě distribuce neregistrovaných humánních léčivých přípravků kopie písemného souhlasu Ministerstva zdravotnictví se specifickým léčebným programem podle § 49 zákona o léčivech nebo souhlasu Ústavu s jejich dovozem podle § 77 odst. 1 písm. i) zákona o léčivech,
- b) v případě distribuce veterinárních léčivých přípravků registrovaných v jiném členském státě podle § 48 zákona o léčivech kopii objednávky podle § 48 odst. 2 zákona o léčivech,
- c) v případě distribuce veterinárních léčivých přípravků chovateli podle § 77 odst. 1 písm. c) bodu 8 zákona o léčivech průpis receptu pro distribuci chovateli, který od chovatele obdrží při dodávce veterinárních léčivých přípravků.

(6) Záznamy prováděné podle odstavců 2 až 5 se uchovávají po dobu stanovenou podle § 77 odst. 1 písm. e) a f) zákona o léčivech a ochraňují se před ztrátou, poškozením nebo zneužitím.

## § 39

**Distribuce**

(1) Léčivé přípravky skladuje distributor tak, aby

- a) byly dodrženy podmínky skladování uvedené na jejich obalu,

- b) byl zaveden systém obměny zásob a léčivé přípravky, jejichž doba použitelnosti uplynula, byly umístěny odděleně a nebyly dále distribuovány,
- c) léčivé přípravky s porušeným obalem, nebo u nichž je podezření, že jsou kontaminovány, byly umístěny odděleně a nebyly dále distribuovány,
- d) vrácené léčivé přípravky byly umístěny odděleně,
- e) nedošlo k jejich kontaminaci, poškození, odcizení, znehodnocení a záměnám;

distributor zajistí, aby nedocházelo k neshodám mezi dokumentací vedenou podle § 38 a činnostmi uskutečňovanými v rámci příjmu, skladování a dodávek léčivých přípravků.

(2) Přepravu léčivých přípravků zajistí distributor tak, aby

- a) byly dodrženy podmínky skladování uvedené na jejich obalu,
- b) nebyly vystaveny nepříznivým vlivům,
- c) nedošlo k jejich kontaminaci, poškození, odcizení, znehodnocení a záměnám.

(3) Zacházení s reklamními vzorky léčivých přípravků se řídí ustanovením odstavců 1 a 2 obdobně.

(4) Každá dodávka léčivého přípravku je doprovázena dokumentací, která umožňuje v souladu s § 77 odst. 3 zákona o léčivech ověření

- a) data odeslání,
- b) názvu léčivého přípravku a jeho lékové formy,
- c) dodaného množství a identifikaci dodávaných léčivých přípravků, včetně údaje o jejich použitelnosti,
- d) kódu přípravku přiděleného Ústavem nebo Veterinárním ústavem,
- e) jména, případně jmen, příjmení, místa pobytu fyzické osoby, která je dodavatelem a odběratelem, a jejího identifikačního čísla, bylo-li přiděleno; u odběratele a dodavatele, který je právnickou osobou, jeho obchodní firmy, popřípadě názvu, sídla a identifikačního čísla, bylo-li přiděleno,
- f) čísla šarže,
- g) názvu, adresy a registračního čísla hospodářství podle ústřední evidence, do kterého jsou veterinární léčivé přípravky distribuovány, jde-li o distribuci chovatelé podle § 77 odst. 1 písm. c) bodu 8 zákona o léčivech;

v případě distribuce veterinárních léčivých přípravků podle § 77 odst. 1 písm. c) bodu 8 zákona o léčivech zasílá distributor údaje uvedené v písmenech a) až g) nejpozději souběžně s odesláním dodávky Veterinárnímu ústavu.

(5) Vracený léčivý přípravek může být znovu distribuován, jestliže

- a) je v původním nepoškozeném obalu,
- b) nebyl vystaven nežádoucím vlivům na jeho jakost,
- c) odběratel souhlasí se zbývajícím dobou jeho použitelnosti a
- d) byl posouzen kvalifikovanou osobou distributora a shledán způsobitým pro další distribuci.

(6) Léčivé přípravky, zajištěné v distribuční síti, u nichž je důvodné podezření, že jsou padělané, ukládá distributor odděleně od ostatních přípravků a zřetelně je označuje jako neprodejné. O výskytu těchto přípravků distributor neprodleně informuje držitele rozhodnutí o registraci původního přípravku a Ústav nebo Veterinární ústav podle jejich působnosti.

(7) Reklamní vzorky, neregistrované humánní léčivé přípravky<sup>6)</sup>, humánní léčivé přípravky určené pro specifické léčebné programy<sup>7)</sup> nebo neregistrované léčivé přípravky, které nejsou určeny pro použití v České republice podle § 75 odst. 1 písm. b) bodu 1 zákona o léčivech, ukládá distributor odděleně od ostatních léčivých přípravků.

(8) Systém stažení léčivého přípravku z oběhu podle § 77 odst. 1 písm. d) zákona o léčivech je stanoven v písemných postupech, které upravují stažení léčivého přípravku nařízené příslušným ústavem, oznámené prostřednictvím krajských úřadů nebo prováděné ve spolupráci s výrobcem nebo držitelem rozhodnutí o registraci. Tento systém zahrnuje především:

- a) vymezení odpovědnosti za provádění a koordinaci stahování,
- b) popis komunikace s příslušnými úřady, držitelem rozhodnutí o registraci, popřípadě s výrobcem a s dodavateli a odběrateli léčivého přípravku v průběhu stahování a popřípadě po skončení stahování,
- c) popis vlastního postupu stahování, včetně postupu pro okamžitou identifikaci a kontaktování všech odběratelů léčivého přípravku,
- d) způsob vedení a uchovávání záznamů o všech činnostech souvisejících se stahováním,
- e) způsob vyhodnocování stažení a opatření prováděná v případech, kdy není stažení možné uskutečnit,
- f) zajištění odděleného umístění stahovaných léčivých přípravků.

(9) Distributor provádí opakovaně vnitřní kontroly, kterými ověřuje zavádění a dodržování správné distribuční praxe, a přijímá potřebná nápravná opatření. V rámci vnitřních kontrol provádí distributor, kterému vydal Veterinární ústav povolení k distribuci léčivých

přípravků, nejméně jedenkrát ročně podrobný audit za účelem porovnání stavu přijatých a odeslaných veterinárních léčivých přípravků s aktuálním skladovým stavem veterinárních léčivých přípravků. Veškeré nesrovnalosti zjištěné v rámci tohoto porovnání musí být zaznamenány. Distributor zavede účinný systém pro zaznamenávání a přezkoumání reklamací.

#### § 40

##### **Distribuce léčivých látek a pomocných látek**

(1) Pro distribuci léčivých látek a pomocných látek osobám oprávněným léčivé přípravky připravovat podle § 77 odst. 4 a 5 zákona o léčivech a pro distribuci krve a jejích složek, případně meziproduktů vyrobených z krve a jejích složek pro další výrobu se použijí ustanovení této části přiměřeně. Odběr vzorků, laboratorní kontrola, rozplňování, balení a označování se provádí na základě povolení k výrobě nebo certifikátu výrobce léčivých látek. Odběr vzorků a laboratorní kontrola se provádí rovněž na základě povolení k činnosti kontrolní laboratoře.

(2) Distributor léčivých látek a pomocných látek dodávaných osobám oprávněným připravovat léčivé přípravky se přesvědčí, že k léčivé látce nebo pomocné látce byl vydán doklad o ověření jakosti léčivé látky nebo pomocné látky, který obsahuje údaje podle § 28 písm. c), a zajistí dostupnost tohoto dokladu pro odběratele na jeho žádost.

(3) Distributor léčivých látek a pomocných látek dodávaných osobám oprávněným připravovat léčivé přípravky dodává jen takové látky, které jsou na obalu označeny minimálně názvem látky, specifikací jakosti látky, číslem šarže, podmínkami skladování, dobou použitelnosti a číslem dokladu o ověření jakosti látky, včetně evidenčního čísla kontrolní laboratoře.

(4) V případě léčivé nebo pomocné látky určené pro účely přípravy léčivých přípravků podle § 79 zákona o léčivech dovezené z jiného členského státu Společenství, jejíž jakost byla ověřena přinejmenším způsobem rovnocenným požadavkům na ověření jakosti léčivých a pomocných látek podle § 77 odst. 5 písm. a) bodů 1 až 3 zákona o léčivech, kvalifikovaná osoba distributora léčivých a pomocných látek potvrdí, že léčivá nebo pomocná látka je ověřena odpovídajícím způsobem na základě

- a) dokladu o jakosti léčivé látky nebo pomocné látky vystaveného kontrolní laboratoří v jiném členském státě Společenství a
- b) dokladu, který potvrdí, že příslušná kontrolní laboratoř pracuje v souladu se správnou výrobní praxí nebo je držitelem certifikátu EN ISO/EC 17 025.

(5) V případě léčivé látky nebo pomocné látky určené pro přípravu léčivých přípravků podle § 79 zákona o léčivech dovezené z jiného členského státu Společenství, jejíž jakost není možno ověřit postupem podle odstavce 4, kvalifikovaná osoba distributora předá dokumentaci doprovázející danou látku kontrolní laboratoři k posouzení a vystavení dokladu podle § 28.

#### § 41

##### **Zvláštní pravidla pro distribuci medikovaných krmiv**

(1) Pro distribuci medikovaných krmiv, není-li dále stanoveno jinak, použijí se ustanovení § 35 až 39 přiměřeně.

(2) Distributoři, kterým bylo povolení k distribuci rozšířeno o distribuci medikovaných krmiv, odebírají medikovaná krmiva pouze od výrobců, kteří mají platné povolení k výrobě medikovaných krmiv.

(3) Distributor nepřevzme k distribuci nebo nedistribuuje medikovaná krmiva, jejichž množství překročí množství uvedené v předpisu pro medikované krmivo podle § 74 odst. 2 zákona o léčivech.

(4) Distribuují se pouze medikovaná krmiva označená, v originálních neporušených obalech; v případě medikovaných krmiv distribuovaných v přepravnících volně ložených hmot jsou tyto přepravníky zajištěny v souladu s požadavky podle § 74 odst. 8 zákona o léčivech; v těchto případech tvoří údaje, které mají být uvedeny na obalu, součást dokumentace při distribuci medikovaných krmiv podle § 74 odst. 6 zákona o léčivech.

(5) Distributor přijímá taková opatření, kterými zajistí, že nedochází ke kontaminaci jím distribuovaných medikovaných krmiv, zejména zajistí dostatečné čištění prostor a zařízení, které jsou využívány k distribuci medikovaných krmiv.

## **ČÁST DEVÁTÁ**

### **BLIŽŠÍ PODMÍNKY POVOLOVÁNÍ VÝROBY A DISTRIBUCE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

#### § 42

##### **Kontrolní činnost**

Ústav a Veterinární ústav podle své působnosti kontrolují plnění požadavků správné výrobní praxe u výrobců léčivých přípravků, včetně veterinárních autogenních vakcín a medikovaných krmiv, kontrolních laboratoří a výrobců léčivých látek a pomocných látek a plnění požadavků správné distribuční praxe u distributorů léčivých přípravků

- a) před vydáním povolení k činnosti,

- b) jestliže došlo ke změnám podmínek, za nichž byla činnost povolena,
- c) v pravidelných intervalech po celou dobu trvání platnosti povolení k činnosti nebo po dobu výroby léčivých látek a pomocných látek, a to
  - 1. u výrobců léčivých přípravků nejméně jednou za 2 roky,
  - 2. u kontrolních laboratoří nejméně jednou za 2 roky,
  - 3. u výrobců léčivých látek a pomocných látek nejméně jednou za 3 roky,
  - 4. u distributorů léčivých přípravků nejméně jednou za 4 roky,
  - 5. v případě potřeby následně po odstranění nedostatků zjištěných při předchozí kontrole,
  - 6. podle potřeby v případě jakéhokoliv závažného podnětu v oblasti jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčiv nebo v případě podezření z porušení ustanovení zákona o léčivech a dalších právních předpisů oblasti léčiv.

#### § 43

##### Náležitosti žádosti o povolení k výrobě léčivých přípravků

(1) Žádost o povolení k výrobě léčivých přípravků podle § 63 odst. 1 zákona o léčivech obsahuje

- a) jméno, popřípadě jména, příjmení, místo podnikání a identifikační číslo, bylo-li přiděleno, fyzické osoby, která žádá o toto povolení; jestliže o toto povolení žádá právnická osoba, obchodní firmu, popřípadě název, sídlo, adresu pro doručování a identifikační číslo, bylo-li přiděleno,
- b) jméno, popřípadě jména, a příjmení statutárního orgánu nebo jeho členů, jde-li o právnickou osobu,
- c) požadovaný druh a rozsah výroby včetně zkoušek kontroly jakosti, které mají být prováděny,
- d) adresy všech míst výroby a kontroly jakosti a seznam léčivých přípravků, včetně jejich lékových forem, popřípadě seznam léčivých přípravků určených pro klinické hodnocení, které se budou v těchto místech výroby vyrábět,
- e) jméno, popřípadě jména, příjmení, vzdělání a praxi kvalifikovaných osob, v případě, že kvalifikovaná osoba získala vzdělání a praxi mimo území České republiky, tuto skutečnost doloží v souladu s jiným právním předpisem<sup>9)</sup>,

- f) jméno, popřípadě jména, příjmení, místo podnikání a identifikační číslo, bylo-li přiděleno, fyzické osoby, která na základě smlouvy převezme část výroby nebo kontroly jakosti; u právnické osoby obchodní firmu, popřípadě název, sídlo, adresu pro doručování a identifikační číslo, bylo-li přiděleno,

- g) telefonické, faxové a e-mailové spojení.

(2) Přílohy k žádosti o povolení k výrobě léčivých přípravků tvoří

- a) výpis z obchodního rejstříku, jde-li o osobu zapsanou v obchodním rejstříku, popřípadě zřizovací listina nebo statut, vydané příslušným orgánem České republiky nebo jiného členského státu,
- b) doklad o právu užívat prostory, budovy, místnosti a zařízení pro výrobu léčivých přípravků,
- c) dokument uvádějící údaje o splnění požadavků správné výrobní praxe uvedených v části druhé, třetí, páté nebo šesté, v souladu s požadavky zveřejněnými ve Věstníku Státního ústavu pro kontrolu léčiv a dále způsobem umožňujícím dálkový přístup,
- d) doklad o zaplacení správního poplatku za podání žádosti a doklad o provedení náhrady výdajů posouzení žádosti.

(3) Povolení podléhají změny údajů v žádosti o povolení k výrobě léčivých přípravků, popřípadě v žádosti o povolení změny uvedených v odstavci 1 písm. a), c) až f) této vyhlášky.

(4) Žádost o povolení změn údajů uvedených v žádosti o povolení k výrobě léčivých přípravků obsahuje údaje uvedené v odstavcích 1 a 2, přičemž změny, o jejichž povolení je žádáno, se vyznačí.

(5) Pro žádost o povolení k výrobě léčivých přípravků v rozsahu dovozu léčivých přípravků ze třetích zemí<sup>10)</sup> a žádost o povolení změn takového povolení se použijí odstavce 1 a 2 přiměřeně.

(6) V případě dovozu ze třetích zemí se rozumějí údaji

- a) podle odstavce 1 písm. f) údaje o výrobcí ve třetí zemi, s níž má žadatel o vydání povolení výroby léčivých přípravků v rozsahu dovoz léčivých přípravků ze třetích zemí uzavřeno smlouvu o výrobě dováženého léčivého přípravku,

<sup>9)</sup> Zákon č. 95/2004 Sb., o podmínkách získávání a uznávání odborné způsobilosti a specializované způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání lékaře, zubního lékaře a farmaceuta, ve znění zákona č. 125/2005 Sb.

<sup>10)</sup> § 62 odst. 1 zákona č. 378/2007 Sb.

- b) podle odstavce 2 písm. b) seznam dovážených léčivých přípravků, včetně jejich lékových forem,
- c) podle odstavce 2 písm. d) údaje zahrnující systém jakosti a způsob, jakým kvalifikovaná osoba žadatele o vydání povolení výroby léčivých přípravků v rozsahu dovoz léčivých přípravků ze třetích zemí ověřuje splnění podmínek správné výrobní praxe pro všechna místa výroby a kontroly kvality ve výrobním řetězci dováženého léčivého přípravku.

#### § 44

##### Náležitosti žádosti o povolení k činnosti kontrolní laboratoře

(1) Žádost o povolení k činnosti kontrolní laboratoře podle § 69 odst. 2 zákona o léčivech obsahuje

- a) jméno, popřípadě jména, příjmení, místo podnikání a identifikační číslo, bylo-li přiděleno, fyzické osoby, která žádá o toto povolení; jestliže o toto povolení žádá právnická osoba, její obchodní firmu, popřípadě název, sídlo, adresu pro doručování a identifikační číslo, bylo-li přiděleno,
- b) jméno, popřípadě jména, a příjmení statutárního orgánu nebo jeho členů, jde-li o právnickou osobu,
- c) zkoušky kontroly jakosti, které mají být prováděny,
- d) adresy všech míst kontroly jakosti,
- e) telefonické, faxové a e-mailové spojení.

(2) Přílohy k žádosti o povolení k činnosti kontrolní laboratoře tvoří

- a) výpis z obchodního rejstříku, jde-li o osobu zapsanou v obchodním rejstříku, popřípadě zřizovací listina nebo statut, vydané příslušným orgánem České republiky nebo jiného členského státu,
- b) doklad o právu užívat prostory, budovy, místnosti a zařízení pro kontrolu jakosti,
- c) údaje o splnění požadavků správné výrobní praxe uvedených v části páté v souladu s požadavky zveřejněnými ve Věstníku Státního ústavu pro kontrolu léčiv a dále způsobem umožňujícím dálkový přístup,
- d) doklad o zaplacení správního poplatku za podání žádosti a doklad o provedení náhrady výdajů posouzení žádosti.

(3) Povolení podléhají změny údajů uvedených v žádosti o povolení k činnosti kontrolní laboratoře a v žádosti o povolení změny uvedené v odstavci 1 písm. a), c) a d).

(4) Žádost o povolení změn údajů uvedených v žádosti o povolení k činnosti kontrolní laboratoře obsa-

huje údaje uvedené v odstavcích 1 a 2, přičemž změny, o jejichž povolení je žádáno, se vyznačí.

#### § 45

##### Náležitosti žádosti o povolení k distribuci léčivých přípravků

(1) Žádost o povolení k distribuci léčivých přípravků podle § 76 odst. 2 zákona o léčivech obsahuje

- a) jméno, popřípadě jména, příjmení, místo podnikání a identifikační číslo, bylo-li přiděleno, fyzické osoby, která žádá o toto povolení; jestliže o toto povolení žádá právnická osoba, její obchodní firmu, popřípadě název, sídlo, adresu pro doručování a identifikační číslo, bylo-li přiděleno,
- b) jméno, popřípadě jména, a příjmení statutárního orgánu nebo jeho členů, jde-li o právnickou osobu,
- c) požadovaný druh a rozsah distribuce,
- d) adresy všech míst, v nichž je prováděna distribuce,
- e) jméno, popřípadě jména, příjmení, vzdělání a praxi kvalifikované osoby,
- f) telefonické, faxové a e-mailové spojení.

(2) Přílohy k žádosti o povolení k distribuci léčivých přípravků tvoří

- a) výpis z obchodního rejstříku, jde-li o osobu zapsanou v obchodním rejstříku, popřípadě zřizovací listina nebo statut, vydané příslušným orgánem České republiky nebo jiného členského státu,
- b) doklad o právu užívat prostory, budovy, místnosti a zařízení pro distribuci léčivých přípravků,
- c) údaje o splnění požadavků správné distribuční praxe uvedených v části osmé v souladu s požadavky zveřejněnými ve Věstníku Státního ústavu pro kontrolu léčiv a dále způsobem umožňujícím dálkový přístup,
- d) doklad o zaplacení správního poplatku za podání žádosti a doklad o provedení náhrady výdajů posouzení žádosti.

(3) Povolení podléhají změny údajů uvedených v žádosti o povolení k distribuci a v žádosti o povolení změny uvedené v odstavci 1 písm. a), c) až e).

(4) Žádost o povolení změn údajů uvedených v žádosti o povolení k distribuci obsahuje údaje uvedené v odstavcích 1 a 2, přičemž změny, o jejichž povolení je žádáno, se vyznačí.

#### § 46

##### Náležitosti vyžádání souhlasu s dovozem neregistrovaného léčivého přípravku ze třetí země

V případě dovozu léčivého přípravku ze třetí země, který není registrován v žádném z členských

států ani v rámci Společenství a uskutečňuje se podle § 8 odst. 3 zákona o léčivech, předkládá distributor při vyžádání souhlasu Ústavu s tímto dovozem podle § 77 odst. 1 písm. i) zákona o léčivech následující údaje:

- a) jméno, popřípadě jména, příjmení žadatele a místo podnikání, jde-li o fyzickou osobu, obchodní firmu, popřípadě název, a sídlo, jde-li o právnickou osobu,
- b) název léčivého přípravku, kvalitativní a kvantitativní obsah léčivých látek v léčivém přípravku, jeho lékovou formu a velikost balení,
- c) identifikaci výrobce léčivého přípravku s uvedením země výroby nebo identifikaci osoby odpovědné za uvedení léčivého přípravku na trh ve třetí zemi s uvedením této země,
- d) adresu zdravotnického zařízení, ve kterém byl léčivý přípravek předepsán nebo bude použit, a jméno, popřípadě jména, a příjmení lékaře, který léčivý přípravek předepsal nebo hodlá použít,

- e) počet balení léčivého přípravku, který má být dovezen.

## ČÁST DESÁTÁ USTANOVENÍ ZÁVĚREČNÁ

### § 47

#### Zrušovací ustanovení

Vyhláška č. 411/2004 Sb., kterou se stanoví správná výrobní praxe, správná distribuční praxe a bližší podmínky povolování výroby a distribuce léčiv, včetně medikovaných krmiv a veterinárních autogenních vakcín, změn vydaných povolení, jakož i bližší podmínky vydávání povolení k činnosti kontrolních laboratorí (vyhláška o výrobě a distribuci léčiv), se zrušuje.

### § 48

#### Účinnost

Tato vyhláška nabývá účinnosti prvním dnem kalendářního měsíce následujícího po dni jejího vyhlášení.

Ministr:

MUDr. **Julínek**, MBA v. r.

Ministr:

Mgr. **Gandalovič** v. r.















**Vydává a tiskne:** Tiskárna Ministerstva vnitra, p. o., Bartůňkova 4, pošt. schr. 10, 149 01 Praha 415, telefon: 272 927 011, fax: 974 887 395 – **Redakce:** Ministerstvo vnitra, Nám. Hrdinů 1634/3, pošt. schr. 155/SB, 140 21 Praha 4, telefon: 974 817 287, fax: 974 816 871 – **Administrace:** písemné objednávky předplatného, změny adres a počtu odebíraných výtisků – MORAVIAPRESS, a. s., U Póny 3061, 690 02 Břeclav, fax: 519 321 417, e-mail: sbirky@moraviapress.cz. Objednávky ve Slovenské republice přijímá a titul distribuuje Magnet-Press Slovakia, s. r. o., Teslova 12, 821 02 Bratislava, tel.: 00421 2 44 45 46 28, fax: 00421 2 44 45 46 27. **Roční předplatné** se stanovuje za dodávku kompletního ročníku včetně rejstříku a je od předplatitelů vybíráno formou záloh ve výši oznámené ve Sbírce zákonů. Závěrečné vyúčtování se provádí po dodání kompletního ročníku na základě počtu skutečně vydaných částek (první záloha na rok 2008 činí 5 000,- Kč) – Vychází podle potřeby – **Distribuce:** MORAVIAPRESS, a. s., U Póny 3061, 690 02 Břeclav, celoroční předplatné – 516 205 176, 516 205 174, objednávky jednotlivých částek (dobírky) – 516 205 207, objednávky-knihkupci – 516 205 161, faxové objednávky – 519 321 417, e-mail – sbirky@moraviapress.cz, zelená linka – 800 100 314. **Internetová prodejna:** www.sbirkyzakonu.cz – **Drobný prodej** – **Benešov:** Oldřich HAAGER, Masarykovo nám. 231; **Brno:** Ing. Jiří Hrazdil, Vranovská 16, SEVT, a. s., Česká 14; **České Budějovice:** SEVT, a. s., Česká 3, tel.: 387 319 045; **Cheb:** EFREX, s. r. o., Karlova 31; **Chomutov:** DDD Knihkupectví – Antikvariát, Ruská 85; **Kadaň:** Knihařství – Příbíkova, J. Švermy 14; **Kladno:** eL VaN, Ke Stadionu 1953, tel.: 312 248 323; **Klatovy:** Krameriovo knihkupectví, nám. Míru 169; **Liberec:** Podještědské knihkupectví, Moskevská 28; **Litoměřice:** Jaroslav Tvrdík, Lidická 69, tel.: 416 732 135, fax: 416 734 875; **Most:** Knihkupectví „U Knihomila“, Ing. Romana Kopková, Moskevská 1999; **Olomouc:** ANAG, spol. s r. o., Denisova č. 2, Zdeněk Chumchal – Knihkupectví Tycho, Ostružnická 3, Knihkupectví SEVT, a. s., Ostružnická 10; **Ostrava:** LIBREX, Nádražní 14, Profesio, Hollarova 14, SEVT, a. s., Denisova 1; **Otrokovice:** Ing. Kučeřík, Jungmannova 1165; **Pardubice:** LEJHANEČ, s. r. o., třída Míru 65; **Plzeň:** TYPOS, a. s., Úslavská 2, EDICUM, Vojanova 45, Technické normy, Na Roudné 5, Vydavatelství a naklad. Aleš Čeněk, nám. Českých bratří 8; **Praha 1:** NEOLUXOR, Na Pořiči 25, LINDE Praha, a. s., Opletalova 35, NEOLUXOR s. r. o., Václavské nám. 41; **Praha 2:** ANAG, spol. s r. o., nám. Míru 9 (Národní dům); **Praha 4:** SEVT, a. s., Jihlavská 405; **Praha 5:** SEVT, a. s., E. Peškové 14; **Praha 6:** PPP – Staňková Isabela, Puškinovo nám. 17; **Praha 8:** JASIPA, Zenklova 60, Specializovaná prodejna Sbírky zákonů, Sokolovská 35, tel.: 224 813 548; **Praha 9:** Abonentní tiskový servis-Ing. Urban, Jablonecká 362, po-pá 7-12 hod., tel.: 286 888 382, e-mail: tiskovy.servis@abonent.cz; **Praha 10:** BMSS START, s. r. o., Vinohradská 190, MONITOR CZ, s. r. o., Třebohostická 5, tel.: 283 872 605; **Přerov:** Odborné knihkupectví, Bartošova 9, Jana Honková-YAHO-i-centrum, Komenského 38; **Sokolov:** KAMA, Kalousek Milan, K. H. Borovského 22, tel./fax: 352 605 959; **Tábor:** Milada Šimonová – EMU, Zavadilská 786; **Teplíce:** Knihkupectví L & N, Masarykova 15; **Ústí nad Labem:** PNS Grosso s. r. o., Havířská 327, tel.: 475 259 032, fax: 475 259 029, Kartoon, s. r. o., Solvayova 1597/3, Vazby a doplňování Sbírky zákonů včetně dopravy zdarma, tel.+fax: 475 501 773, www.kartoon.cz, e-mail: kartoon@kartoon.cz; **Zábřeh:** Mgr. Ivana Patková, Žižkova 45; **Žatec:** Prodejna U Pivovaru, Žižkovo nám. 76, Jindřich Procházka, Bezděkov 89 – Vazby Sbírek, tel.: 415 712 904. **Distribuční podmínky předplatného:** jednotlivé částky jsou expedovány neprodleně po dodání z tiskárny. Objednávky nového předplatného jsou vyřizovány do 15 dnů a pravidelné dodávky jsou zahajovány od nejbližší částky po ověření úhrady předplatného nebo jeho zálohy. Částky vyšlé v době od zaevádění předplatného do jeho úhrady jsou doposílány jednorázově. Změny adres a počtu odebíraných výtisků jsou prováděny do 15 dnů. **Reklamace:** informace na tel. číslo 516 205 207. V písemném styku vždy uvádějte IČO (právnícká osoba), rodné číslo (fyzická osoba). **Podávání novinových zásilek** povoleno Českou poštou, s. p., Odštěpný závod Jižní Morava Ředitelství v Brně č. j. P/2-4463/95 ze dne 8. 11. 1995.