Ročník 1999

SBÍRKA ZÁKONŮ
ČESKÉ REPUBLIKY

Částka 77 **Rozeslána dne 14 . října 1999** **Cena Kč 25,10**

O B S A H:

226. Nařízení vlády, kterým se mění nařízení vlády č. 244/1995 Sb., kterým se stanoví podmínky státní finanční podpory hypotečního úvěrování bytové výstavby, ve znění pozdějších předpisů

227. Nařízení vlády, kterým se mění nařízení vlády č. 14/1999 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na výtahy

228. Nařízení vlády, kterým se pro účely důchodového pojištění stanoví výše všeobecného vyměřovacího základu za rok 1998 a výše přepočítacího koeficientu pro úpravu všeobecného vyměřovacího základu za rok 1998 a upravují částky pro stanovení výpočtového základu

229. Vyhláška Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy, kterou se vydává seznam škol, jejichž hlavní činností je vzdělávání mládeže nebo dospělých v zemědělských oborech

230. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství, kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv

226

NAŘÍZENÍ VLÁDY

ze dne 15. září 1999,

kterým se mění nařízení vlády č. 244/1995 Sb., kterým se stanoví podmínky státní finanční podpory hypotečního úvěrování bytové výstavby, ve znění pozdějších předpisů

Vláda nařizuje k provedení zákona č. 576/1990 Sb., o pravidlech hospodaření s rozpočtovými prostředky České republiky a obcí v České republice (rozpočtová pravidla republiky), ve znění zákona č. 579/1991 Sb., zákona č. 166/1992 Sb., zákona č. 321/1992 Sb., zákona č. 10/1993 Sb., zákona č. 189/1993 Sb., zákona č. 57/1995 Sb., zákona č. 154/1995 Sb., zákona č. 160/1995 Sb. a zákona č. 160/1997 Sb.:

Čl. I

Nařízení vlády č. 244/1995 Sb., kterým se stanoví podmínky státní finanční podpory hypotečního úvěrování bytové výstavby, ve znění nařízení vlády č. 276/1996 Sb. a nařízení vlády č. 70/1998 Sb., se mění takto:

1. V § 2 odst. 1 písm. a) se slova „nebo půdní vestavby“ nahrazují slovy „ , půdní vestavby nebo přístavby“ a číslice „1999“ se nahrazuje číslicí „2000“.

2. V § 2 odst. 1 písm. b) se slova „mezi stavebníkem a kupujícím nejpozději do jednoho roku“ nahrazují slovy „nejpozději do dvou let“.

3. V § 2 odst. 1 písm. d) se slova „ , nejdéle však do právní moci kolaudačního rozhodnutí,“ zrušují.

4. V ustanovení § 2 odst. 2 se slova „před nabytím účinnosti tohoto nařízení, a to“ zrušují a předložka „na“ se nahrazuje předložkou „k“.

5. Za část první se vkládá nová část druhá, která včetně nadpisu zní:

„ČÁST DRUHÁ
DOTACE OBCÍM A BYTOVÝM DRUŽSTVŮM

§ 2a

(1) K podpoře výstavby a pořízení bytových domů, rodinných domů nebo bytů financovaných zcela nebo zčásti z hypotečních úvěrů[5]) se poskytují ze státního rozpočtu dotace obcím v České republice a bytovým družstvům se sídlem na území České republiky, které neprovádějí bytovou výstavbu v rámci své podnikatelské činnosti.

(2) Dotace se poskytuje na základě žádosti, kterou obec nebo bytové družstvo předloží hypoteční bance,[6]) s níž má obec nebo bytové družstvo uzavřenou úvěrovou smlouvu. Žádost musí být předložena hypoteční bance nejpozději do čtyř let od ukončení čerpání hypotečního úvěru.

(3) Dotace za uplynulý měsíc se převádí obci nebo bytovému družstvu do konce následujícího měsíce.

§ 2b

Podmínky poskytnutí dotace obcím a bytovým družstvům

(1) Dotace se poskytuje od počátku splácení hypotečního úvěru za podmínky, že jej obec nebo bytové družstvo použije:

a) na výstavbu bytového domu, rodinného domu, bytu nebo na změnu stavby, kterou vznikne nový byt z prostor nezpůsobilých k bydlení, pokud tyto prostory nikdy bytem nebyly, nebo z prostor sloužících k jiným účelům než k bydlení, včetně nástavby, půdní vestavby nebo přístavby, pokud se výstavba provádí na území České republiky a kolaudační rozhodnutí nabude právní moci nejdéle do čtyř let ode dne nabytí právní moci stavebního povolení, nebo na dostavbu rozestavěného bytového domu, rodinného domu nebo bytu, jejichž výstavba byla zahájena před 26. říjnem 1995, pokud kolaudační rozhodnutí nabude právní moci nejpozději do konce roku 2000,

b) na koupi bytového domu, rodinného domu nebo bytu, které byly nově postaveny, dojde-li k uzavření kupní smlouvy nejpozději do dvou let od právní moci kolaudačního rozhodnutí, za předpokladu, že na jejich výstavbu nebyl již poskytnut příspěvek nebo dotace podle tohoto nařízení,

c) na koupi a dostavbu rozestavěného bytového domu, rodinného domu nebo bytu, pokud se výstavba provádí na území České republiky a kolaudační rozhodnutí nabude právní moci nejdéle do dvou let od uzavření kupní smlouvy mezi stavebníkem a kupujícím, za předpokladu, že na jejich výstavbu nebyl již poskytnut příspěvek nebo dotace podle tohoto nařízení,

d) ke splacení úvěru sjednaného po 1. lednu 1995 k účelům stanoveným v písmenu a) na financování počátečního období stavby za podmínky, že na splacení úvěru nebyl již poskytnut příspěvek nebo dotace podle tohoto nařízení.

(2) Jsou-li splněny podmínky uvedené v odstavci 1 písm. a), b) a c), může být dotace poskytnuta i na hypoteční úvěr sjednaný po 1. lednu 1995 i v případě, že jím byl splacen úvěr zajištěný zástavním právem k nemovitosti sjednaný po 1. lednu 1995.

(3) Dotace může být poskytnuta na výstavbu jednoho i více bytů; na tentýž byt může být však poskytnuta pouze jedna dotace.

(4) Předmětem zástavy k poskytnutému úvěru musí být především pořizovaný dům nebo byt; kromě nich může být zastavena i jiná nemovitost.

(5) Po dobu čerpání dotace nesmí být provedena změna užívání bytu k jiným účelům než k bydlení.

(6) Dojde-li k převodu nebo přechodu vlastnictví bytového domu, rodinného domu nebo bytu, včetně staveb rozestavěných, na jinou právnickou osobu nebo fyzickou osobu, která neprovádí bytovou výstavbu v rámci své podnikatelské činnosti, dotace se poskytne nabyvateli, pokud současně nabyvatel smluvně převezme závazek splácení hypotečního úvěru. V případě, že nabyvatel splatil původní hypoteční úvěr novým hypotečním úvěrem, příspěvek nebo dotace se poskytne k novému hypotečnímu úvěru. Souhrnná doba poskytování příspěvku nebo dotace však nesmí překročit dobu 20 let.

(7) Dotace nebude poskytnuta v případě, je-li hypoteční úvěr poskytován v cizí měně nebo přenáší-li banka na příjemce hypotečního úvěru poskytovaného v Kč kurzové riziko.

(8) Dotace se nevztahuje na úvěry poskytované stavební spořitelnou podle předpisů o stavebním spoření.[8])“.

Dosavadní části druhá a třetí se označují jako části třetí a čtvrtá.

6. Nadpis části třetí zní:

„ČÁST TŘETÍ
DOTACE PRÁVNICKÝM OSOBÁM NEUVEDENÝM V § 2a A 2b A FYZICKÝM OSOBÁM, KTERÉ PROVÁDĚJÍ BYTOVOU VÝSTAVBU V RÁMCI SVÉ PODNIKATELSKÉ ČINNOSTI“.

7. § 3 zní:

„§ 3

(1) K podpoře výstavby a pořízení bytových domů, rodinných domů nebo bytů financovaných zcela nebo zčásti z hypotečních úvěrů lze právnickým osobám neuvedeným v § 2a a 2b a fyzickým osobám, které provádějí bytovou výstavbu v rámci své podnikatelské činnosti, (dále jen „ostatní osoby“), pokud mají trvalý pobyt nebo sídlo na území České republiky, poskytnout ze státního rozpočtu dotace.

(2) Dotace za uplynulý měsíc se převádí ostatním osobám do konce následujícího měsíce.

(3) Dotaci lze poskytnout na základě žádosti ostatních osob. Žádost musí být předložena hypoteční bance nejpozději do čtyř let od ukončení čerpání hypotečního úvěru.“.

8. Nadpis § 4 zní: **„Podmínky poskytnutí dotace ostatním osobám**“.

9. V § 4 odst. 1 se slova „nebo půdní vestavby“ nahrazují slovy „ , půdní vestavby nebo přístavby“.

10. V § 5 se na konci textu odstavce 1 doplňují slova „a obcí a bytových družstev na dotaci“.

11. V § 7 se doplňuje odstavec 4, který zní:

„(4) Ministerstvo hradí hypoteční bance účelně vynaložené náklady spojené se zprostředkováním podpory podle tohoto nařízení.“.

Čl. II

Přechodné ustanovení

Obcím, bytovým družstvům, právnickým osobám neuvedeným v § 2a a 2b nařízení vlády č. 244/1995 Sb., ve znění tohoto nařízení vlády, a fyzickým osobám, které provádějí bytovou výstavbu v rámci své podnikatelské činnosti a které podaly žádost o dotaci v období od 26. října 1997 do 26. října 1998, lze dotaci poskytnout po schválení Ministerstvem pro místní rozvoj od první splátky hypotečního úvěru zaplacené po 30. říjnu 1998.

Čl. III

Toto nařízení nabývá účinnosti dnem vyhlášení.

Předseda vlády:
Ing. **Zeman** v. r.

Ministr pro místní rozvoj:
prof. Ing. **Císař**, CSc. v. r.

227

NAŘÍZENÍ VLÁDY

ze dne 15. září 1999,

kterým se mění nařízení vlády č. 14/1999 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na výtahy

Vláda nařizuje podle § 22 zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, k provedení § 12 odst. 1 tohoto zákona:

Čl. I

Nařízení vlády č. 14/1999 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na výtahy, se mění takto:

1. V § 7 se doplňuje odstavec 3, který zní:

„(3) Výtahy, které jsou uváděny na trh na základě smluv uzavřených přede dnem nabytí účinnosti tohoto nařízení, mohou namísto požadavků na jejich vlastnosti stanovených tímto nařízením splňovat požadavky stanovené předpisy platnými v den uzavření smlouvy.“.

2. V příloze č. 4 bodu 3., v příloze č. 5 bodu 3.2, v příloze č. 6 bodu 3.2 písm. b), v příloze č. 7 bodu 4., v příloze č. 8 bodu 3., v příloze č. 9 bodu 3.2 a v příloze č. 10 bodu 3.2 písm. b) se slova „(§ 2 odst. 4 a 5)“ nahrazují slovy „(§ 2 odst. 3)“.

Čl. II

Toto nařízení nabývá účinnosti dnem vyhlášení.

Předseda vlády:
Ing. **Zeman** v. r.

Ministr průmyslu a obchodu:
doc. Ing. **Grégr** v. r.

228

NAŘÍZENÍ VLÁDY

ze dne 29. září 1999,

kterým se pro účely důchodového pojištění stanoví výše všeobecného vyměřovacího základu za rok 1998 a výše přepočítacího koeficientu pro úpravu všeobecného vyměřovacího základu za rok 1998 a upravují částky pro stanovení výpočtového základu

Vláda nařizuje podle § 17 odst. 2 a 4 a § 107 odst. 2 zákona č. 155/1995 Sb., o důchodovém pojištění, ve znění zákona č. 134/1997 Sb. a zákona č. 289/1997 Sb.:

§ 1

Výše všeobecného vyměřovacího základu za rok 1998 činí 11 693 Kč.

§ 2

Výše přepočítacího koeficientu pro úpravu všeobecného vyměřovacího základu za rok 1998 činí 1,0850.

§ 3

Částky pro stanovení výpočtového základu uvedené v § 15 zákona č. 155/1995 Sb. a naposledy zvýšené nařízením vlády č. 234/1998 Sb. se upravují takto:

a) částky 6 100 Kč se zvyšují na 6 300 Kč,

b) částky 13 000 Kč se zvyšují na 14 200 Kč.

§ 4

Toto nařízení nabývá účinnosti dnem 1. ledna 2000.

Předseda vlády:
Ing. **Zeman** v. r.

1. místopředseda vlády a ministr
práce a sociálních věcí:
PhDr. **Špidla** v. r.

229

VYHLÁŠKA

Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy

ze dne 27. září 1999,

kterou se vydává seznam škol, jejichž hlavní činností je vzdělávání mládeže nebo dospělých v zemědělských oborech

Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy stanoví podle § 5 odst. 3 zákona č. 95/1999 Sb., o podmínkách převodu zemědělských a lesních pozemků z vlastnictví státu na jiné osoby a o změně zákona č. 569/1991 Sb., o Pozemkovém fondu České republiky, ve znění pozdějších předpisů, a zákona č. 357/1992 Sb., o dani dědické, dani darovací a dani z převodu nemovitostí, ve znění pozdějších předpisů:

§ 1

Vydává se tento seznam škol, jejichž hlavní činností je vzdělávání mládeže nebo dospělých v zemědělských oborech:

1. Veterinární a farmaceutická univerzita Brno,
2. Mendelova zemědělská a lesnická univerzita v Brně,
3. Česká zemědělská univerzita v Praze,
4. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích.

§ 2

Tato vyhláška nabývá účinnosti dnem vyhlášení.

Ministr:
Mgr. **Zeman** v. r.

230

VYHLÁŠKA

Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství

ze dne 28. září 1999,

kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv

Ministerstvo zdravotnictví a Ministerstvo zemědělství stanoví podle § 34 odst. 1, § 39 odst. 1 a § 75 odst. 2 písm. b) zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, (dále jen „zákon“):

ČÁST PRVNÍ

§ 1
Úvodní ustanovení

(1) Pro účely této vyhlášky se rozumí:

a) zahájením provádění klinického hodnocení humánního léčiva okamžik, kdy první subjekt hodnocení[1]) či jeho zákonný zástupce podepíše informovaný souhlas s účastí v daném klinickém hodnocení,

b) zahájením provádění klinického hodnocení veterinárního léčiva okamžik, kdy klinické hodnocení bylo povoleno Ústavem pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv,

c) ukončením klinického hodnocení léčiva okamžik, kdy ve vztahu k subjektům hodnocení je proveden poslední úkon stanovený protokolem; za takový úkon se však nepovažuje následné sledování subjektu hodnocení,

d) hodnocenými léčivy takové léčivé látky, léčivé přípravky či přípravky získané technologickým zpracováním pomocných látek (placebo), které jsou hodnoceny nebo používány jako srovnávací při klinickém hodnocení; hodnocenými léčivy mohou být i léčivé přípravky již registrované,

e) souborem informací pro zkoušejícího dokument, který shrnuje veškeré neklinické a klinické údaje o hodnocených léčivech podstatné pro klinické hodnocení,

f) rezidui všechny léčivé látky nebo jejich metabolity přetrvávající v mase nebo v jiných produktech zvířat, kterým bylo hodnocené veterinární léčivo aplikováno.

(2) Jde-li o radiofarmaka, veškerá klinická hodnocení se provádějí v souladu se zvláštními právními předpisy.[2])

ČÁST DRUHÁ

KLINICKÉ HODNOCENÍ HUMÁNNÍCH LÉČIV

§ 2
Složení etické komise

(1) Etická komise je nezávislá komise.[3]) Případné náklady spojené s činností etické komise hradí její ustavitel. Alespoň jeden z členů etické komise musí být osobou bez zdravotnického vzdělání a alespoň jeden z členů etické komise musí být osobou, která není v pracovním poměru nebo v obdobném pracovněprávním vztahu ke zdravotnickému zařízení, ve kterém bude navrhované klinické hodnocení probíhat. Účast této osoby na jednání etické komise je posuzována jako překážka v práci v obecném zájmu podle zvláštního právního předpisu.[4])

(2) Členem etické komise může být pouze osoba, která souhlasí

a) se svým členstvím v etické komisi a s tím, že se zdrží vyjádření k žádostem o vydání souhlasu s prováděním klinického hodnocení, na jehož provádění má osobní zájem, jakož i vykonávání odborného dohledu nad takovým klinickým hodnocením a že neprodleně oznámí vznik osobního zájmu na posuzovaném klinickém hodnocení etické komisi; etická komise hledí v takovém případě na oznamovatele tak, jako by ve vztahu k tomuto klinickému hodnocení nebyl členem etické komise,

b) se zveřejněním svého členství v etické komisi a dal-

---

[1]) § 33 odst. 1 zákona.

[2]) Zákon č. 18/1997 Sb., o mírovém využívání jaderné energie a ionizujícího záření (atomový zákon) a o změně a doplnění některých zákonů.
Vyhláška č. 184/1997 Sb., o požadavcích na zajištění radiační ochrany.

[3]) § 34 odst. 1 zákona.

[4]) § 124 zákoníku práce.

ších skutečností vyplývajících z činností a členství v etické komisi,

c) s tím, že budou zachovávat mlčenlivost o informacích a skutečnostech, které se dozví v souvislosti se svým členstvím v etické komisi.

§ 3

Dohled nad průběhem klinického hodnocení

Etická komise vykonává dohled nad průběhem klinického hodnocení, zejména tím, že nejméně jednou ročně prověřuje průběh klinického hodnocení, k jehož provádění udělila souhlas.

§ 4

Poučení a informovaný souhlas subjektu hodnocení

(1) Náležitosti poučení subjektu hodnocení a písemného informovaného souhlasu jsou uvedeny v příloze č. 2.

(2) Subjekt hodnocení nebo jeho zákonný zástupce obdrží kopii podepsaného a datem opatřeného informovaného souhlasu, jakož i kopii písemných informací o klinickém hodnocení určených pro subjekty hodnocení.

§ 5

Záznamy a zprávy

(1) Před zahájením klinického hodnocení ve zdravotnickém zařízení, kde je klinické hodnocení prováděno, musí být k dispozici dokumenty uvedené v oddílu I. přílohy č. 1. Tato příloha rovněž stanoví v oddílech II. a III. dokumentaci, která je vedena v průběhu klinického hodnocení. Tyto dokumenty musí být k dispozici, pokud v povolení ke klinickému hodnocení není stanoveno jinak.

(2) Každá změna nebo oprava v záznamech subjektů hodnocení se označuje datem, podpisem osoby, která provedla změnu, a popřípadě vysvětlením; změna nebo oprava se připojí k původnímu záznamu. Změny nebo opravy provádí zkoušející či zadavatelem pověřené osoby podle písemných pracovních postupů zadavatele; taková změna či oprava je potvrzena podpisem zkoušejícího.

(3) Záznamy související s klinickým hodnocením jsou přístupné zadavateli, členům etické komise a pověřeným osobám kontrolních orgánů.

(4) Zkoušející zajistí po ukončení provádění klinického hodnocení po dobu stanovenou zákonem uchování dokumentace uvedené v příloze č. 1.

(5) Zpráva o průběhu klinického hodnocení[5]) obsahuje údaje uvedené v příloze č. 6.

§ 6

Oznamování závažných neočekávaných příhod

Oznámení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, příslušné etické komisi a zadavateli podle příslušného ustanovení zákona[6]) obsahuje údaj o místě hodnocení, název či jméno zadavatele, název klinického hodnocení a číslo protokolu, identifikaci pacienta, popis reakce, název léčiva vyvolávajícího závažnou neočekávanou příhodu, včetně podávané dávky a způsobu podání.

§ 7

Přerušení klinického hodnocení

(1) Je-li klinické hodnocení přerušeno,[7]) zkoušející o tom neprodleně informuje subjekty hodnocení a zajistí jejich další léčbu a sledování zdravotního stavu.

(2) Je-li klinické hodnocení přerušeno

a) zkoušejícím bez předchozího souhlasu zadavatele, zkoušející o tom neprodleně informuje příslušné zdravotnické zařízení, zadavatele a příslušnou etickou komisi; zadavateli a etické komisi poskytne podrobné písemné vysvětlení,

b) zadavatelem nebo Státním ústavem pro kontrolu léčiv, zkoušející o tom neprodleně informuje příslušné zdravotnické zařízení a příslušnou etickou komisi, které poskytne podrobné písemné vysvětlení.

§ 8

(1) Zadavatel zajistí zavedení a udržování systémů zabezpečování a řízení jakosti a používání písemně zpracovaných standardních pracovních postupů zaručujících, že klinické hodnocení, včetně provádění s ním souvisejících laboratorních zkoušek, bude prováděno a údaje budou získávány, dokumentovány, zpracovávány, vyhodnocovány a hlášeny v souladu s protokolem, zásadami správné klinické praxe a právními předpisy,[8]) aby byla zajištěna jejich věrohodnost a správnost.

(2) Protokol klinického hodnocení, volba lékové formy, dávkování a délka a způsob podávání hodnoce-

---

[5]) § 38 odst. 2 písm. b) bod 6 zákona.

[6]) § 38 odst. 3 písm. c) zákona.

[7]) § 38 zákona.

[8]) Např. vyhláška č. 355/1997 Sb., kterou se stanoví správná výrobní praxe, správná distribuční praxe a bližší podmínky povolování výroby a distribuce léčiv.

ného léčiva musí být podloženy dostatečnými údaji o bezpečnosti a účinnosti z neklinických studií anebo klinických hodnocení.

§ 9

Žádost o povolení a ohlášení klinického hodnocení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv

(1) Ohlášení klinického hodnocení nebo žádost o udělení povolení klinického hodnocení podává Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv ve dvojím vyhotovení zadavatel nebo jím pověřená osoba. V případě, že ohlášení či žádost podává osoba pověřená zadavatelem, předkládá s každým ohlášením či každou žádostí úředně ověřené pověření. Jednotlivé části dokumentace se předkládají samostatně, s průběžně číslovanými stránkami, opatřené obsahem.

(2) S žádostí nebo ohlášením klinického hodnocení se předkládá ve dvojím vyhotovení následující dokumentace:

a) protokol klinického hodnocení a jeho případné dodatky obsahující údaje uvedené v příloze č. 3,

b) písemné informace určené zkoušejícímu, a to buď ve formě souboru informací pro zkoušejícího, který obsahuje údaje podle přílohy č. 4, nebo ve formě souhrnu údajů o přípravku,[9])

c) písemný informovaný souhlas subjektu hodnocení či jeho zákonného zástupce v českém jazyce s případnými dodatky,

d) písemné informace určené subjektům hodnocení, včetně poučení subjektu hodnocení či jeho zákonného zástupce v českém jazyce,

e) formuláře záznamů subjektů hodnocení,

f) informace, zda ke klinickému hodnocení bylo již vydáno některou etickou komisí či zahraničním kontrolním úřadem nesouhlasné stanovisko,

g) farmaceutické údaje o hodnocených léčivech podle přílohy č. 5.

Jde-li o klinická hodnocení, jejichž cílem není získání podkladů pro registraci nebo vývoj léčivého přípravku, nevyžaduje se předložení úplné dokumentace.

(3) Na základě vyžádání Státního ústavu pro kontrolu léčiv předloží zadavatel další podklady potřebné k posouzení daného klinického hodnocení. Státní ústav pro kontrolu léčiv může jednotlivé části požadované dokumentace podle odstavce 2, postup charakteristický pro jednotlivé typy klinického hodnocení a z toho vycházející požadavky a potřebné podklady oznámit zveřejněním ve svém informačním prostředku.[10])

§ 10

Vedení klinického hodnocení

(1) Zadavatel v průběhu klinického hodnocení průběžně vyhodnocuje postup klinického hodnocení, bezpečnost hodnoceného léčiva, popřípadě kritické parametry účinnosti a na základě zjištěných poznatků činí příslušná opatření, včetně změn podmínek provádění klinického hodnocení nebo jeho ukončení.

(2) Zadavatel používá jednoznačný identifikační kód subjektů hodnocení umožňující identifikaci všech sledovaných údajů jednotlivých subjektů hodnocení.

(3) Pokud jsou údaje či pozorování získané v průběhu klinického hodnocení dále zpracovávány, musí být umožněno porovnání původních údajů a pozorování se zpracovanými daty.

§ 11

Ostatní informace o hodnoceném léčivu a klinickém hodnocení

Zadavatel klinického hodnocení bez zbytečných průtahů písemně informuje Státní ústav pro kontrolu léčiv o:

a) změně svého sídla či adresy,

b) nových poznatcích o hodnoceném léčivu,

c) opatření úřadů cizích států či etických komisí, která se vztahují k danému klinickému hodnocení a mohou ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení,

d) přerušení klinického hodnocení v České republice; v tomto případě informaci poskytne nejpozději do 15 dnů,

e) zastavení vývoje léčiva.

§ 12

Informace o ukončení provádění klinického hodnocení a souhrnná zpráva

(1) Informaci o ukončení provádění klinického hodnocení předkládá zadavatel Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv do 90 dnů od ukončení klinického hodnocení v České republice.

(2) Informace o ukončení provádění klinického hodnocení, jakož i informace o přerušení klinického hodnocení obsahuje údaje uvedené v příloze č. 7.

(3) Zadavatel po ukončení provádění klinického hodnocení bezodkladně vypracuje souhrnnou zprávu, ve které uvede závěry daného klinického hodnocení a jejich interpretaci. Souhrnná zpráva obsahuje náležitosti uvedené v příloze č. 8.

---

[9]) § 2 odst. 13 zákona.

[10]) § 9 odst. 1 písm. a) bod 1 zákona.

ČÁST TŘETÍ
KLINICKÉ HODNOCENÍ VETERINÁRNÍCH LÉČIV

§ 13

Dozor nad průběhem klinického hodnocení

Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv vykonává dozor nad průběhem klinického hodnocení, k jehož provádění udělil souhlas. Stupeň dozoru je odvislý od rozsahu a zaměření klinického hodnocení.

§ 14

Záznamy a zprávy

(1) O průběhu klinického hodnocení je vedena dokumentace stanovená v příloze č. 9.

(2) Před zahájením klinického hodnocení v daném místě musí být k dispozici dokumenty uvedené v příloze č. 9.

(3) Každá změna nebo oprava v záznamech hodnocených zvířat musí být označena datem, podpisem, v případě potřeby i vysvětlením, přičemž původní záznam musí být zachován. Změny nebo opravy se provádějí podle písemných pracovních postupů zadavatele.

(4) Záznamy související s klinickým hodnocením musí být přístupné zadavateli i Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv.

(5) Zkoušející zajistí po ukončení provádění klinického hodnocení po dobu stanovenou zákonem uchování dokumentace uvedené v příloze č. 9.

(6) Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje údaje uvedené v příloze č. 13.

§ 15

Oznamování závažných nežádoucích účinků

Oznámení Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv a zadavateli obsahuje údaj o místě hodnocení, název či jméno zadavatele, název klinického hodnocení a číslo protokolu, identifikaci zvířete, popis reakce, název léčiva vyvolávajícího závažný nežádoucí účinek, včetně podávané dávky a způsobu podání. Oznámení Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv se považuje za neprodlené, je-li doručeno nejpozději do 15 dnů od zachycení události; v případě události, která měla za následek smrt nebo ohrozila zvíře na životě, se doručí informace nejpozději do 7 dnů od události.

§ 16

Přerušení a předčasné ukončení klinického hodnocení

Je-li klinické hodnocení přerušeno nebo předčasně ukončeno, zkoušející o tom neprodleně informuje zadavatele, chovatele, Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv a příslušnou okresní veterinární správu a zajistí další léčbu a sledování zdravotního stavu zvířat.

§ 17

(1) Zadavatel je odpovědný za zavedení a udržování systémů zabezpečování a řízení jakosti a používání písemně zpracovaných standardních pracovních postupů zaručujících, že klinické hodnocení, včetně provádění s ním souvisejících laboratorních zkoušek, bude prováděno a údaje budou získávány, dokumentovány, zpracovávány, vyhodnocovány a hlášeny v souladu s protokolem, zásadami správné klinické praxe, správné laboratorní praxe a dalšími právními předpisy,[5]) aby byla zajištěna jejich věrohodnost a správnost.

(2) Protokol klinického hodnocení, volba lékové formy, dávkování i délka a způsob podávání hodnoceného léčiva musí být podloženy dostatečnými údaji o všeobecné bezpečnosti a účinnosti z neklinických studií anebo klinických hodnocení.

§ 18

Žádost o povolení klinického hodnocení

(1) Žádost o udělení povolení klinického hodnocení podává Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv ve dvojím vyhotovení zadavatel nebo jím pověřená osoba. V případě, že žádost podává osoba pověřená zadavatelem, předkládá s každou částí úředně ověřené pověření. Jednotlivé části dokumentace se předkládají samostatně, s průběžně číslovanými stránkami a s uvedením obsahu.

(2) S žádostí se předkládá ve dvojím vyhotovení následující dokumentace:

a) povolení k použití pokusných zvířat vydané příslušným státním orgánem podle zvláštních právních předpisů,[11])
b) protokol klinického hodnocení a jeho případné dodatky obsahující údaje uvedené v příloze č. 10,
c) písemné informace určené zkoušejícímu, a to buď ve formě souboru informací pro zkoušejícího, který obsahuje údaje podle přílohy č. 11, nebo ve formě souhrnu údajů o přípravku,[9])

---

[11]) Zákon č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů.
Zákon č. 87/1987 Sb., o veterinární péči, ve znění pozdějších předpisů.
Zákon č. 108/1987 Sb., o působnosti orgánů veterinární péče České republiky, ve znění pozdějších předpisů.
Zákon č. 114/1992 Sb., o ochraně přírody a krajiny, ve znění pozdějších předpisů.
Zákon č. 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů.

d) písemné informace určené chovatelům v českém jazyce,
e) formuláře záznamů hodnocených zvířat,
f) informace, zda ke klinickému hodnocení bylo již vydáno zahraničním kontrolním úřadem nesouhlasné stanovisko,
g) farmaceutické údaje o hodnocených léčivech podle přílohy č. 12,
h) doklad o uhrazení nákladů předem podle příslušného ustanovení zákona.[12])

(3) Na základě vyžádání Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv předloží zadavatel další podklady potřebné k posouzení daného klinického hodnocení. Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv může jednotlivé části požadované dokumentace podle odstavce 2, postup stanovený pro jednotlivé typy klinického hodnocení a z toho vycházející požadavky a potřebné podklady oznámit zveřejněním ve svém informačním prostředku.[13])

§ 19

Vedení klinického hodnocení

(1) Zadavatel v průběhu klinického hodnocení průběžně vyhodnocuje postup klinického hodnocení, bezpečnost hodnoceného léčiva, popřípadě kritické parametry účinnosti a na základě zjištěných poznatků činí příslušná opatření, včetně změn podmínek provádění klinického hodnocení nebo jeho ukončení.

(2) Zadavatel používá jednoznačný identifikační kód hodnocených zvířat umožňující identifikaci všech sledovaných údajů jednotlivých hodnocených zvířat.

(3) Pokud jsou údaje či pozorování získaná v průběhu klinického hodnocení dále zpracovávány, musí být umožněno porovnání původních údajů a pozorování se zpracovanými daty.

§ 20

Ostatní informace o hodnoceném léčivu a klinickém hodnocení

Zadavatel klinického hodnocení neprodleně písemně informuje Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv o:

a) změně svého sídla či adresy,
b) nových poznatcích o hodnoceném léčivu,
c) opatření úřadů cizích států, která se vztahují k danému klinickému hodnocení a mohou ovlivnit bezpečnost hodnocených zvířat,
d) dočasném či trvalém ukončení klinického hodnocení v České republice,
e) zastavení vývoje léčiva.

§ 21

Informace o ukončení hodnocení a souhrnná zpráva

(1) Informaci o ukončení klinického hodnocení předkládá zadavatel Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv do 60 dnů od ukončení klinického hodnocení v České republice.

(2) Informace o ukončení klinického hodnocení obsahuje údaje uvedené v příloze č. 14.

(3) Zadavatel po ukončení klinického hodnocení bezodkladně vypracuje souhrnnou zprávu, ve které uvede závěry daného klinického hodnocení a jejich interpretaci. Souhrnná zpráva obsahuje náležitosti uvedené v příloze č. 15.

§ 22

Klinické hodnocení imunobiologických přípravků

Pro klinické hodnocení veterinárních imunobiologických přípravků přiměřeně platí ustanovení části třetí. Imunobiologické přípravky musí splňovat specifické požadavky týkající se analytických testů, testů bezpečnosti a účinnosti. Testy musí být uvedeny tak, aby mohly být reprodukovány. U testů uvedených v lékopisu[14]) může být popis nahrazen příslušným odkazem. Pokud se návrhy testů kvality, bezpečnosti a účinnosti odchylují od lékopisných postupů, je třeba, aby tyto odchylky byly zadavatelem řádně zdůvodněny.

Kvalitativní a kvantitativní podrobnosti o složkách

§ 23

Zadavatel v klinickém hodnocení ověřuje kvalitativní podrobnosti a vyjadřuje se k

a) aktivním složkám imunobiologického přípravku,
b) adjuvanciím,
c) vehikulu, konzervačním prostředkům, stabilizátorům, emulgátorům, barvivům, aromatickým substancím, markerům apod., pokud jsou v imunobiologickém přípravku obsaženy.

§ 24

Zadavatel za účelem poskytnutí kvantitativních podrobností „aktivních“ součástí ověřuje a vyjadřuje se k

a) počtu organismů v imunobiologickém přípravku,
b) obsahu specifického proteinu,

---

[12]) § 65 odst. 1 písm. a) a odst. 2 písm. a) zákona.

[13]) § 12 odst. 1 písm. a) bod 1 zákona.

[14]) Vyhláška č. 1/1998 Sb., kterou se stanoví požadavky za jakost, postup při přípravě, zkoušení, uchovávání a dávkování léčiv (Český lékopis 1997).

c) počtu mezinárodních jednotek (IU) nebo jednotek biologické aktivity na dávku nebo objem,
d) mase nebo objemu adjuvancí nebo vehikul,
e) účinnosti každého konzervačního systému,
f) biologické aktivitě definované mezinárodní jednotkou.

Produkce a kontrola výchozích materiálů

§ 25

Zadavatel zajistí u výchozích materiálů uvedených v lékopisu, aby soubor požadavků na materiál byl aplikován na všechny substance v imunobiologickém přípravku. U materiálu neuvedeném v lékopisu je za znění souboru požadavků odpovědný zadavatel.

§ 26

Zadavatel zajistí, že
a) produkce vakcín je založena na štokovém systému a na vytvoření buněčných bank,
b) u sér je uveden původ, zdravotní a imunologický stav produkujících zvířat,
c) je dokumentován původ a anamnéza výchozích materiálů. Byl-li tento materiál získán genetickým inženýrstvím, jsou uvedeny veškeré kroky včetně průkazu genetické stability,
d) štokové materiály včetně buněčných bank a surového séra pro produkci antiséra jsou testovány na identitu a cizí agens,
e) buňky buněčných bank si zachovaly nezměněné vlastnosti,
f) živé atenuované vakcíny jsou stabilní.

§ 27

Zadavatel u kontrolních testů během výroby zajistí
a) shodu výrobního procesu a finálního imunobiologického přípravku,
b) testaci inaktivace nebo detoxikace u inaktivovaných nebo detoxikovaných vakcín nebo bezprostředně po inaktivačním nebo detoxikačním procesu u každého výrobního cyklu.

§ 28

Zadavatel zajistí u kontrolních testů finálního imunobiologického přípravku, že
a) jsou uvedeny jeho obecné charakteristiky, jakož i např. fyzikální a chemické,
b) je provedena identifikace a analýza aktivních složek,
c) je provedena identifikace a zkouška podstatných částí vehikula,
d) testy bezpečnosti jsou provedeny na jednom z nejcitlivějších cílových druhů zvířat, doporučenou cestou aplikace, která vytváří největší riziko,
e) k průkazu nepřítomnosti kontaminace jsou provedeny testy sterility a čistoty,
f) test inaktivace je prováděn u finálního balení,
g) každá šarže lyofilizovaného imunobiologického přípravku je testována na reziduální vlhkost,
h) je prokazována shoda po sobě následujících šarží.

§ 29

Zadavatel prověřuje test stability a dokládá
a) uvažovanou dobu použitelnosti za navržených podmínek,
b) u rekonstituovaných imunobiologických přípravků dobu použitelnosti po rekonstituci,
c) provedení studií u nejméně 3 šarží.

Testování bezpečnosti

§ 30

Zadavatel zajistí ze všeobecných požadavků provádění testů
a) na cílovém druhu zvířat,
b) dávkou doporučenou pro použití a obsahující maximální titr nebo účinnost,
c) vzorkem odebraným ze šarže připravené podle popsaného postupu.

§ 31

Zadavatel v laboratorních testech prověřuje
a) bezpečnost aplikace jedné dávky. Dávka musí být aplikována každou doporučenou cestou, každému druhu a kategorii, pro které je určena, včetně zvířat nejnižší věkové kategorie pro aplikaci. Doba pozorování celkových a místních reakcí je nejméně 14 dní po aplikaci,
b) bezpečnost jedné aplikace nadměrné dávky. Tato nadměrná dávka obsahující 10 dávek živé vakcíny nebo 2 dávky inaktivovaného imunobiologického přípravku musí být aplikována každou doporučenou cestou aplikace, a to nejcitlivější kategorii cílového zvířete. Doba pozorování celkových a místních reakcí je nejméně 14 dnů po aplikaci,
c) bezpečnost opakovaného aplikování jedné dávky. Aplikace doporučenou cestou musí být provedena na nejcitlivější kategorii cílového druhu. Doba pozorování musí být nejméně 14 dnů po poslední aplikaci,
d) průběh reprodukce po aplikaci doporučené dávky, a to u každé z doporučených cest aplikace, zejména u materiálů s potenciálním rizikovým faktorem (účinky na potomstvo, teratogenní účinky apod.),
e) imunologické funkce tam, kde může imunobiologický přípravek nepříznivě ovlivnit imunitní odpověď,
f) u živých vakcín

1. šíření vakcinačního kmene z vakcinovaných na nevakcinovaná zvířata,
2. návrat virulence atenuovaných vakcín po nejméně 5 sériových pasážích na cílovém druhu, a to cestou aplikace, kterou s největší pravděpodobností dochází k reverzi virulence,
3. rozšiřování ve vakcinovaném zvířeti – trusu, moči, mléce, vejcích, orálních a nasálních sekretech. Predilekční místa replikace se vyšetřují u významných zoonóz,
4. biologické vlastnosti vakcinačního kmene – podle potřeby,
5. rekombinace nebo genomové opětovné roztřídění kmenů s terénními nebo jinými kmeny,

g) rezidua a navrhuje ochrannou lhůtu u přípravků s adjuvanciimi nebo s konzervačními prostředky a u živých vakcín proti významným zoonózám navrhuje ochrannou lhůtu se zřetelem pro místo vpichu,
h) interakce – jakékoliv známé s jinými léčivy.

§ 32

Zadavatel prověřuje potenciální škodlivé účinky na prostředí (ekotoxicitu) a stanovuje některá preventivní opatření, která jsou nutná pro omezení těchto rizik vyplývajících ze

a) způsobu použití,
b) metody aplikace,
c) možnosti vylučování imunobiologického přípravku, jeho aktivních složek nebo metabolitů,
d) zbytku imunobiologického přípravku nebo jeho odpadů.

Testování účinnosti

§ 33

Zadavatel u všeobecných požadavků zajistí, že

a) výběr vakcinačních kmenů je založen na epizootologických údajích,
b) pokusy v laboratorních podmínkách musí také zahrnovat kontrolní neošetřená zvířata a obecně musí být podpořeny pokusy v terénních podmínkách s neošetřenými kontrolami,
c) účinnost je prokázána pro každou kategorii každého cílového druhu zvířete doporučeného k vakcinaci každou doporučenou cestou aplikace. Musí být přiměřeně vyhodnocen vliv mateřských protilátek,
d) účinnost každé z podstatné části vícevalentních a kombinovaných imunobiologických přípravků je prokázána a pro aplikaci v kombinaci je prokázána slučitelnost,
e) kdykoliv tvoří imunobiologický přípravek část vakcinačního schématu, je prokázán jeho přínos,
f) dávka imunobiologického přípravku doporučeného k použití obsahující minimální titr nebo účinnost,
g) vzorky použité pro pokusy účinnosti jsou odebrány ze šarží připravených podle popsaného výrobního postupu.

§ 34

Zadavatel v laboratorních pokusech zajistí, že

a) je proveden průkaz účinnosti za dobře kontrolovatelných podmínek na cílovém zvířeti. Tyto podmínky musí co nejvíce napodobovat přirozené podmínky pro infekci,
b) podle možnosti je specifikován a dokumentován mechanismus imunity u cílového zvířete doporučenou cestou aplikace.

§ 35

(1) Zadavatel v terénním ověřování zajistí

a) pokud není zdůvodněno jinak, že výsledky z laboratorních pokusů musí být doplněny údaji z terénního ověřování,
b) provedení samotných terénních ověření, nemohou-li laboratorní pokusy stanovit účinnost přípravku,
c) v odůvodněných případech, že Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv provede vlastní prověření bezpečnosti a účinnosti na testovaných cílových zvířatech.

(2) Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv může navrhnout u registrovaných i neregistrovaných léčivých přípravků opakování terénního ověření bezpečnosti a účinnosti.

§ 36

Zadavatel po ukončení klinického hodnocení bezodkladně vypracuje souhrnnou zprávu, která obsahuje náležitosti uvedené v přílohách č. 15 a 16.

ČÁST ČTVRTÁ
ZÁVĚREČNÉ USTANOVENÍ

§ 37

Tato vyhláška nabývá účinnosti dnem vyhlášení.

Ministr zdravotnictví:
MUDr. **David**, CSc. v. r.

Ministr zemědělství:
Ing. **Fencl** v. r.

Základní dokumenty, které slouží k prokázání dodržování zásad správné klinické praxe a požadavků právních předpisů

I. Dokumenty dostupné před zahájením klinického hodnocení

číslo	Název dokumentu	Účel uchovávání dokumentu	Uloženo u zkoušejícího či zdravotnického zařízení	Uloženo u zadavatele
I/1.	Soubor informací pro zkoušejícího	doložení informací o hodnoceném přípravku poskytnutých zkoušejícímu	X	X
I/2.	Protokol klinického hodnocení včetně případných doplňků podepsaný zkoušejícím i zadavatelem a formuláře pro záznamy subjektů hodnocení	doložení souhlasu zkoušejícího a zadavatele s protokolem i jeho případnými doplňky	X	X
I/3.	Informace poskytnuté subjektu hodnocení:			
	- písemný informovaný souhlas,	doložení obsahu písemného informovaného souhlasu,	X	X
	- poučení a případné další informace,	doložení skutečnosti, že subjektům hodnocení jsou poskytovány přiměřené informace pro možnost vyjádření plně informovaného souhlasu,	X	X
	- reklamní materiály	doložení, že způsob náboru subjektů je vhodný a není nátlakový	X	
I/4.	Finanční aspekty klinického hodnocení	doložení finanční smlouvy mezi zkoušejícím, případně zdravotnickým zařízením a zadavatelem	X	X
I/5.	Doklad o pojištění subjektů hodnocení	doložení podmínek, za jakých a v jaké výši bude v případě poškození zdraví subjektu hodnocení poskytnuta kompenzace	X	X
I/6.	Podepsané smlouvy mezi zúčastněnými stranami:	doložení uzavřených dohod; obsahující zejména vymezení odpovědnosti za jednotlivé činnosti, zajištění přístupu k dokumentaci, odpovědnost za archivaci dokumentů, jednání s etickou komisí, hlášení a předkládání zpráv		
	- mezi zkoušejícím/zdravotnickým zařízením a zadavatelem či smluvní výzkumnou organizací,		X	X
	- mezi zadavatelem a smluvní výzkumnou organizací, připadá-li v úvahu		X	X

I/7.	Souhlas etické komise (opatřený datem) se všemi údaji o klinickém hodnocení, které jí byly sděleny, a s předloženými dokumenty	doložení, že klinické hodnocení posoudila etická komise a vydala s ním souhlas, a identifikace čísel verzí a dat dokumentů	X	X
I/8.	Složení etické komise	doložení, že etická komise je ustavena v souladu se zásadami správné klinické praxe	X	
I/9.	Povolení ústavu či doklad o ohlášení	doložení souhlasu ústavu či včasného ohlášení	X	X
I/10.	Životopisy a údaje o kvalifikaci zkoušejícího/zkoušejících a případných spoluzkoušejících	doložení kvalifikace a způsobilosti k provádění klinického hodnocení	X	X
I/11.	Normální hodnoty/rozmezí pro výsledky vyšetření zahrnutých v protokolu	doložení normálních hodnot a/nebo rozmezí pro použitá vyšetření	X	X
I/12.	Doklad o kvalitě provádění laboratorních postupů/ /zkoušek (certifikát, akreditace, zavedená kontrola jakosti a/nebo externí posouzení jakosti nebo jiná validace)	doložení kompetentnosti zařízení provádějícího požadované zkoušky a spolehlivosti výsledků		X
I/13.	Vzorek označení obalu hodnoceného přípravku	doložení souladu s požadavky na údaje na obalu a vhodnosti návodu k použití pro subjekty hodnocení		X
I/14.	Instrukce pro zacházení s hodnocenými přípravky a dalšími materiály	doložení instrukcí potřebných k zajištění vhodného uchovávání, balení, vydávání a likvidace hodnocených přípravků a dalších materiálů	X	X
I/15.	Záznamy o dodávkách hodnocených přípravků a dalších materiálů	doložení dat dodávek, čísel šarží a způsobu dodání hodnocených přípravků a dalších materiálů, umožňující sledovatelnost šarže přípravku, kontrolu podmínek přepravy a dopočitatelnost	X	X
I/16.	Atesty dodaných hodnocených přípravků	doložení totožnosti, čistoty a obsahu hodnocených přípravků použitých ve studii		X
I/17.	Postupy rozkódování pro zaslepené studie	doložení, jak odhalit, v případě nutnosti, totožnost zaslepeného přípravku bez porušení zaslepení hodnocených přípravků pro ostatní subjekty hodnocení	X	X
I/18.	Postup randomizace	doložení postupu pro randomizaci subjektů hodnocení		X
I/19.	Zpráva monitora před zahájením klinického hodnocení	doložení, že místo je vhodné pro klinické hodnocení (může být spojeno s bodem I/20.)		X
I/20.	Zpráva monitora při zahájení klinického hodnocení	doložení, že zkoušející a osoby podílející se na provádění klinického hodnocení byli proškoleni o provádění klinického hodnocení	X	X

II. Dokumenty dostupné v průběhu klinického hodnocení (další dokumenty kromě dokumentů uvedených ad I.)

číslo	Název dokumentu	Účel dokumentu	Uloženo u zkoušejícího či zdravotnického zařízení	Uloženo u zadavatele
II/1.	Dodatky a změny souboru informací pro zkoušejícího	doložení, že zkoušejícímu jsou včas poskytovány nové informace	X	X
II/2.	Všechny změny protokolu, případně jeho doplňků, záznamů subjektů hodnocení, písemného informovaného souhlasu, poučení a případných dalších informací a reklamních materiálů	doložení změn uvedených dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení provedených v průběhu hodnocení	X	X
II/3.	Souhlas etické komise (opatřený datem) s doplňky protokolu, se změnami písemného informovaného souhlasu, poučení a případných dalších informací včetně reklamních materiálů, případnými dalšími předloženými dokumenty a zápis o prověření průběhu klinického hodnocení etickou komisí	doložení, že doplňky a změny posoudila etická komise a vydala s nimi souhlas; identifikace čísel verzí a dat dokumentů	X	X
II/4.	Ohlášení změn protokolu a změn ostatních dokumentů ústavu	doložení včasného ohlášení ústavu	X	X
II/5.	Životopisy a údaje o kvalifikaci nových zkoušejících a spoluzkoušejících	doložení kvalifikace a způsobilosti k provádění klinického hodnocení a lékařskému dohledu	X	X
II/6.	Dodatky a změny normálních hodnot/rozmezí hodnot pro výsledky vyšetření zahrnutých v protokolu	doložení normálních hodnot a/nebo rozmezí vyšetření, které byly změněny v průběhu klinického hodnocení	X	X
II/7.	Dodatky a změny dokladu o kvalitě provádění laboratorních postupů/zkoušek (certifikát, akreditace, zavedená kontrola jakosti a/nebo externí posouzení jakosti nebo jiná validace)	doložení, že výsledky zkoušek zůstávají věrohodné v celém průběhu klinického hodnocení		X
II/8.	Záznamy o dodávkách hodnocených přípravků a dalších materiálů	doložení dat dodávek, čísel šarží a způsobu dodání hodnocených přípravků a dalších materiálů, umožňující sledovatelnost šarže přípravku, kontrolu podmínek přepravy a dopočitatelnost	X	X
II/9.	Atesty nově dodaných šarží hodnocených přípravků	doložení totožnosti, čistoty a obsahu hodnocených přípravků použitých ve studii		X

II/10.	Zprávy monitora	doložení návštěv a nálezů monitora v místě hodnocení		X
II/11.	Komunikace vztahující se ke klinickému hodnocení, tj. dopisy, zápisy z jednání, zápisy telefonních hovorů	doložení všech dohod nebo podstatných jednání týkajících se klinického hodnocení, porušení protokolu, nápravných opatření, vedení studie, hlášení nežádoucích příhod/ /účinků	X	X
II/12.	Podepsané písemné informované souhlasy subjektů hodnocení	doložení, že souhlas subjektů hodnocení byl získán v souladu se zásadami správné klinické praxe a protokolem a je datován před začleněním subjektu do klinického hodnocení a že subjekty hodnocení nemají námitky proti zpřístupnění potřebných údajů	X	
II/13.	Zdrojové dokumenty	doložení existence subjektů, dosvědčení integrity sebraných dat; zahrnuje původní dokumenty vztahující se ke studii, k léčbě a předchorobí subjektů hodnocení	X	
II/14.	Záznamy subjektů hodnocení, vyplněné, podepsané a opatřené datem	doložení, že zkoušející nebo jím pověřená osoba správně zaznamenala a potvrdila pozorování	X kopie	X originál
II/15.	Dokumentování oprav v záznamech subjektů hodnocení	doložení všech změn, doplnění nebo oprav provedených v CRF po zápisu údaje	X kopie	X originál
II/16.	Oznámení o závažné neočekávané příhodě zachycené zkoušejícím a další informace o bezpečnosti hodnocených léčiv poskytnuté zadavateli	doložení splnění ustanovení § 17 odst. 6 a § 18	X	X
II/17.	Oznámení závažných neočekávaných nežádoucích účinků zadavatelem nebo zkoušejícím ústavu a etické komisi a další informace o bezpečnosti	doložení splnění ustanovení § 18 a § 24 odst. 2 a 3		X
II/18.	Oznámení informací o bezpečnosti zadavatelem zkoušejícím	doložení splnění ustanovení § 24 odst. 2	X	X
II/19.	Zprávy o průběhu klinického hodnocení předkládané etické komisi a ústavu	doložení splnění ustanovení § 17 odst. 7 a § 24 odst. 1 a 4	X	X
II/20.	Postup zařazování subjektů hodnocení do prvotního výběru	doložení identifikace subjektů zařazených do prvotního výběru	X	X
II/21.	Seznam identifikačních kódů subjektů hodnocení	doložení, že zkoušející vede důvěrný seznam jmen všech subjektů s přiřazením identifikačních kódů subjektů hodnocení, který umožňuje zkoušejícímu zjistit totožnost kteréhokoliv subjektu	X	
II/22.	Postup zařazování subjektů do klinického hodnocení	doložení postupného zařazování subjektů podle identifikačních kódů	X	

II/23.	Doklad o dopočitatelnosti/evidenci hodnocených přípravků v místě hodnocení	doložení, že hodnocené přípravky byly použity podle protokolu	X	X
II/24.	Podpisové vzory	doložení podpisů a paraf všech osob oprávněných zapisovat a/nebo opravovat údaje v záznamech subjektů hodnocení	X	X
II/25.	Záznamy o uchovávaných vzorcích tělních tekutin a tkání, pokud se uchovávají	doložení označení uchovávaných vzorků a místa, kde jsou uloženy, pokud by bylo třeba opakovat analýzu	X	X

III. Dokumenty uchovávané po ukončení klinického hodnocení (další dokumenty kromě dokumentů uvedených ad I. a ad II.)

číslo	Název dokumentu	Účel dokumentu	Uloženo u zkoušejícího či zdravotnického zařízení	Uloženo u zadavatele
III/1.	Doklad o dopočitatelnosti/evidenci hodnocených přípravků v místě hodnocení	doložení, že hodnocené přípravky byly použity podle protokolu, doložení konečné dopočitatelnosti hodnocených přípravků dodaných do místa hodnocení, vydaných subjektům a vrácených zadavateli	X	X
III/2.	Dokumentace o likvidaci hodnocených přípravků	doložení likvidace nepoužitých hodnocených přípravků provedené zadavatelem nebo přímo v místě hodnocení	X (je-li likvidováno v místě hodnocení)	X
III/3.	Úplný seznam identifikačních kódů subjektů hodnocení	umožnění identifikace všech subjektů zařazených do studie v případě, že je požadováno následné sledování, seznam se udržuje důvěrným způsobem po dohodnutou dobu	X	
III/4.	Potvrzení o vykonaném auditu	doložení, že byl proveden audit		X
III/5.	Závěrečná zpráva monitora o ukončení klinického hodnocení	doložení, že byly provedeny všechny činnosti požadované pro ukončení klinického hodnocení a že kopie základních dokumentů jsou uloženy na příslušných místech		X
III/6.	Identifikace způsobu léčby jednotlivých subjektů hodnocení a dokumentace o rozkódování	dokumenty vrácené zadavateli k doložení všech rozkódování, ke kterým došlo		X
III/7.	Zprávy o ukončení klinického hodnocení předkládané zkoušejícím etické komisi a zadavatelem ústavu	doložení ukončení klinického hodnocení a splnění ustanovení § 17 odst. 8 a § 27	X	
III/8.	Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení	doložení výsledků a interpretace klinického hodnocení		X

Příloha č. 2 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Údaje uváděné v poučení subjektu hodnocení a písemném informovaném souhlasu

V poučení subjektu hodnocení a v písemném informovaném souhlasu se uvádějí následující údaje:

a) upozornění, že klinické hodnocení je výzkumnou činností,

b) cíle klinického hodnocení,

c) léčebné postupy a upozornění na pravděpodobnost náhodného zařazení do jednotlivých skupin lišících se léčbou tam, kde jde o randomizované klinické hodnocení,

d) postupy a výkony v průběhu klinického hodnocení včetně všech invazivních výkonů,

e) odpovědnosti subjektu hodnocení,

f) zdůraznění těch prvků klinického hodnocení, které mají povahu výzkumu,

g) předvídatelná rizika či nepříjemnosti pro subjekt hodnocení, včetně případného rizika pro plod nebo kojené dítě,

h) očekávané přínosy; subjekt hodnocení se uvědomí i v případech, že žádný klinický přínos pro něho není očekáván,

i) alternativní léčebné postupy, které mohou být pro léčbu subjektu hodnocení použity, jejich výhody a rizika,

j) léčba a podmínky odškodnění, které budou subjektu hodnocení poskytnuty v případě újmy na zdraví vzniklé v souvislosti s jeho účastí v klinickém hodnocení,

k) předpokládaná výše odměny subjektu za jeho účast v klinickém hodnocení,

l) předpokládané výdaje subjektu v souvislosti s jeho účastí v klinickém hodnocení,

m) informaci o tom, že účast subjektu v klinickém hodnocení je dobrovolná a že subjekt může odmítnout účast nebo může odstoupit od účasti v klinickém hodnocení kdykoliv, bez postihu či ztráty výhod, na něž má jinak právo,

n) souhlas s tím, že monitoři, auditoři, příslušná etická komise a Státní ústav pro kontrolu léčiv budou mít umožněn přímý přístup k původní klinické dokumentaci za účelem ověření průběhu klinického hodnocení anebo údajů, aniž dojde k porušení důvěrnosti informací o subjektech, v míře povolené právními předpisy, a že podepsáním písemného informovaného souhlasu subjekt či jeho pověřený zákonný zástupce souhlasí s touto skutečností,

o) souhlas s tím, že záznamy, podle nichž lze identifikovat subjekt hodnocení, budou uchovávány jako důvěrné a nebudou, v míře zaručené právními předpisy, veřejně zpřístupněny; budou-li výsledky klinického hodnocení publikovány, totožnost subjektu nebude zveřejněna,

p) souhlas s tím, že subjekt hodnocení anebo jeho zákonný zástupce budou včas informováni, pokud by se vyskytla informace, která by mohla mít význam pro rozhodnutí subjektu pokračovat v účasti v klinickém hodnocení,

q) informace o osobách, od kterých bude možné získat další informace týkající se klinického hodnocení a práv subjektů hodnocení, a informace o tom, koho kontaktovat v případě poškození zdraví v souvislosti s klinickým hodnocením,

r) předvídatelné okolnosti a důvody, pro které může být účast subjektu v klinickém hodnocení ukončena,

s) předpokládaná doba trvání účasti subjektu v klinickém hodnocení,

t) přibližný počet subjektů hodnocení, které se účastní klinického hodnocení.

Příloha č. 3 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Protokol klinického hodnocení a dodatky protokolu

Protokol klinického hodnocení obsahuje nejméně následující údaje v uvedeném členění. Informace specifické pro jednotlivá místa hodnocení mohou být uvedeny na zvláštních stránkách protokolu nebo zmíněny v samostatných dokumentech. Jsou-li některé údaje obsaženy v jiných dokumentech klinického hodnocení, například v Souboru informací pro zkoušejícího, uvedou se v protokolu příslušné odkazy. Protokol je opatřen obsahem a jeho titulní strana uvádí:

a) název protokolu, jeho identifikační číslo a datum vydání; všechny případné dodatky musí být označeny číslem dodatku a datem,
b) jméno a adresu zadavatele a monitora,
c) jméno osoby oprávněné podepsat protokol a jeho dodatky jménem zadavatele,
d) jméno, adresu a telefonní číslo kvalifikovaného poradce pro konzultace o zdravotních problémech a otázkách vzniklých v souvislosti s klinickým hodnocením, ustaveného zadavatelem pro dané klinické hodnocení,
e) jména zkoušejících, kteří odpovídají za provádění klinického hodnocení, adresy a telefonní čísla míst hodnocení,
f) jméno, adresu, telefonní číslo zkoušejícího či lékaře, který je zodpovědný za lékařská rozhodnutí v místě provádění klinického hodnocení,
g) název a adresu testovacích zařízení provádějících laboratorní zkoušky a ostatních zdravotnických či technických oddělení zapojených do klinického hodnocení.

1. Základní informace

Uvede se název a popis hodnocených léčiv, přehled nálezů z neklinických studií, které mohou mít klinický význam, a nálezů z klinických hodnocení, které se vztahují k dané studii. Shrnou se známá i potenciální rizika a přínosy pro člověka. Popíše se a zdůvodní zvolený způsob podání, dávkování, dávkovací schéma a doba podávání hodnoceného léčiva. Uvede se charakteristika subjektů hodnocení, na nichž bude klinické hodnocení prováděno, a odkazy na literaturu a údaje, které mají souvislost s klinickým hodnocením a které představují základ pro klinické hodnocení. Tato úvodní část obsahuje prohlášení, že klinické hodnocení bude prováděno v souladu s protokolem, zásadami správné klinické praxe a právními předpisy.

2. Cíle klinického hodnocení

Podrobný popis cílů a zdůvodnění klinického hodnocení.

3. Plán klinického hodnocení

Uvedou se primární a případné sekundární cíle sledované v průběhu klinického hodnocení. Popíše se typ a uspořádání prováděného klinického hodnocení (např. studie dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, paralelní uspořádání) a schéma postupů a jednotlivých kroků, včetně opatření přijatých pro vyloučení předpojatosti (např. způsob randomizace či zaslepení). Popíše se postup léčby subjektů hodnocení, včetně dávek a dávkovacího schématu, lékové formy, obalů a označení hodnocených léčiv. Uvede se předpokládaná doba trvání účasti subjektu v hodnocení a popis pořadí a trvání jednotlivých částí hodnocení, včetně případného následného sledování, a pravidla a kritéria pro ukončení a pro přerušení účasti jednotlivých subjektů hodnocení, částí nebo celého klinického hodnocení. Popíšou se postupy vykazování dopočitatelnosti hodnocených léčiv včetně případně používaných referenčních přípravků a placeba, postupy pro zacházení s randomizačními kódy a pro rozkódování. Uvedou se údaje, které se zapisují přímo do záznamů subjektů hodnocení (tj. bez předchozího písemného či elektronického zaznamenání), a údaje, které se považují za zdrojové.

4. Výběr subjektů hodnocení a jejich vyřazení

Uvedou se kritéria pro zařazení, nezařazení a předčasné ukončení účasti subjektů hodnocení v daném klinickém hodnocení. Postupy pro předčasné ukončení účasti zahrnují údaje o tom, kdy a jak vyřadit subjekt z klinického hodnocení či ukončit podávání hodnoceného léčiva, charakter a časování údajů shromažďovaných pro vyřazené subjekty, jejich následné sledování a údaje o tom, zda a jak jsou subjekty nahrazovány.

5. Léčba subjektů hodnocení

Popíše se léčba, včetně názvů všech podávaných léčiv, jejich dávkování, dávkovacího schématu, způsobu podání a doby léčby zahrnující následné sledování subjektů pro každé podávané hodnocené léčivo a skupinu. Uvede se léčba přípustná před anebo v průběhu klinického hodnocení (včetně léčby záchranné) a léčba, která je v uvedené době nepřípustná. Popíší se postupy pro sledování dodržování všech předepsaných postupů subjekty hodnocení.

6. Hodnocení účinnosti

Uvedou se parametry účinnosti a metody a časování posuzování, zaznamenávání a vyhodnocování parametrů účinnosti.

7. Hodnocení bezpečnosti

Uvedou se parametry bezpečnosti, metody a časování posuzování, zaznamenávání a vyhodnocování parametrů bezpečnosti, postupy pro zjišťování, zaznamenávání a hlášení nežádoucích příhod a interkurentních

onemocnění a typ a doba následného sledování subjektů po nežádoucích příhodách.

8. Statistika

Popíší se používané statistické metody, včetně časování plánovaných průběžných analýz. Uvede se plánovaný počet subjektů, které se mají zúčastnit klinického hodnocení, v případě multicentrických hodnocení se specifikují počty subjektů předpokládané pro každé místo hodnocení. Zdůvodní se volba velikosti souboru, včetně úvahy či výpočtu statistické průkaznosti klinického hodnocení. Uvede se použitá hladina významnosti, kritéria pro ukončení klinického hodnocení, postup zpracování chybějících, nepoužitých a nepravdivých údajů, postupy pro hlášení jakýchkoliv odchylek od původního statistického plánu (všechny odchylky od původního statistického plánu musí být popsány a zdůvodněny v protokolu, případně v souhrnné zprávě). Popíše se výběr subjektů pro vyhodnocování (např. všechny randomizované subjekty, všechny subjekty, kterým bylo podáváno hodnocené léčivo).

9. Přímý přístup ke zdrojovým dokumentům

Pokud není přímý přístup ke zdrojovým dokumentům zajištěn jinou písemnou smlouvou, uvede se, že zkoušející i zdravotnické zařízení umožní monitorování daného klinického hodnocení, audity, provádění dohledu etickou komisí, inspekce kontrolních úřadů a přístup ke zdrojovým dokumentům.

10. Zabezpečování a řízení jakosti

11. Etické otázky

Popíší se etické zásady a otázky zvažované v souvislosti s klinickým hodnocením.

12. Zacházení s údaji a uchovávání záznamů

13. Financování a pojištění

Není-li popsán ve zvláštní smlouvě, uvede se způsob financování a pojištění.

14. Zásady publikační činnosti

Nejsou-li popsány ve zvláštní smlouvě, uvedou se zásady publikační činnosti.

Příloha č. 4 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Soubor informací pro zkoušejícího

Soubor informací pro zkoušejícího obsahuje nejméně následující údaje o hodnoceném léčivu (případně hodnocených léčivech) v uvedeném členění. Soubor je opatřen titulní stranou, která uvádí jméno zadavatele, název hodnoceného léčiva nebo jeho identifikační kód, datum vydání, popřípadě číslo verze souboru informací pro zkoušejícího.

1. Obsah

2. Stručný souhrn

V rozsahu nejvýše dvou stran uvádí základní údaje o fyzikálních, chemických, farmaceutických, farmakologických, toxikologických, farmakokinetických, metabolických a klinických vlastnostech hodnoceného léčiva.

3. Úvod

Obsahuje zejména chemický název hodnoceného léčiva, a jestliže existuje, i jeho mezinárodní nechráněný či obchodní název, obsah léčivých látek, farmakoterapeutickou skupinu a postavení léčiva ve skupině, zdůvodnění výzkumu, předpokládaný způsob použití a indikace.

4. Fyzikální, chemické a farmaceutické vlastnosti a složení

Uvádí se popis léčivé látky/látek obsažených v hodnoceném přípravku včetně uvedení chemického (racionálního i strukturního) vzorce a stručný popis jejich fyzikálních, chemických a farmaceutických vlastností; dále se uvede léková forma a složení včetně pomocných látek a pokyny pro správné uchovávání a zacházení s hodnoceným léčivem. Zmíní se strukturní podobnost s jinými známými léčivy.

5. Neklinické studie

Souhrnným způsobem (přednostně ve formě tabulek) se uvedou výsledky farmakologických, toxikologických, farmakokinetických a metabolických studií. Zmíní se použité metody hodnocení, výsledky a interpretace nálezů ve vztahu k hodnocenému léčivu a možným nežádoucím účinkům u člověka, živočišné druhy použité pro neklinické hodnocení, počet a pohlaví zvířat v každé skupině, velikost podané dávky ve vhodném přepočtu (např. mg/kg, mg/m^2), intervaly dávkování, způsob podání, délka podávání, údaj o systémové distribuci, délka sledování po ukončení podávání léčiva. Údaje o výsledcích zahrnují: povahu, četnost a závažnost nebo intenzitu farmakologických a toxických účinků, dobu nástupu, reverzibilitu a trvání účinků a závislost odpovědi na výši podané dávky. V této části se uvedou nejzávažnější nálezy z neklinických studií a jejich vztah k člověku. Porovnávají se zjištěné účinné a netoxické dávky u téhož druhu zvířat (terapeutický index) a vztah těchto informací k navrhovanému dávkovaní u člověka.

5. 1. Preklinická farmakologie

Obsahuje souhrn farmakologických vlastností hodnoceného léčiva, případně jeho významných metabolitů sledovaných u zvířat. Zahrnuje studie, které hodnotí potenciální léčebné účinky (např. model účinnosti, vazbu na receptory a specifičnost), a studie hodnotící bezpečnost (např. speciální studie pro zjištění dalších farmakologických účinků).

5. 2. Farmakokinetika a metabolismus léčiva u zvířat

Uvede se souhrn farmakokinetiky, biologické transformace a distribuce hodnoceného léčiva u všech studovaných druhů. Hodnotí se absorpce, místní a systémová biologická dostupnost léčiva a jeho metabolitů a vztah k farmakologickým a toxikologickým nálezům u zvířecích druhů.

5. 3. Toxikologie

Souhrn toxikologických účinků na různých druzích zvířat zjištěných ve studiích toxicity po jednorázovém a opakovaném podání, studiích karcinogenity, zvláštních studiích (např. dráždivosti či sensibilizace), reprodukční toxicity a genotoxicity (mutagenity).

6. Účinky u člověka

Zhodnotí se známé účinky hodnoceného léčiva u člověka zahrnující farmakokinetiku, metabolismus, farmakodynamiku, závislost odpovědi na výši podané dávky, bezpečnost, účinnost a další farmakologické údaje. Uvede se souhrn všech dokončených klinických hodnocení a případné další zkušenosti z používání hodnoceného léčiva v praxi.

6. 1. Farmakokinetika a metabolismus léčiva u člověka

Souhrn informací o farmakokinetice hodnoceného léčiva zahrnující farmakokinetiku (včetně metabolismu, absorpce, vazby na bílkoviny plazmy, distribuce a eliminace), biologickou dostupnost při použití dané lékové formy (absolutní a/nebo relativní), skupiny populace (např. pohlaví, věk, orgánová dysfunkce), interakce (např. vzájemné interakce s jinými přípravky a potravinami) a další farmakokinetické údaje.

6. 2. Bezpečnost a účinnost

Souhrn informací o bezpečnosti, farmakodynamice, účinnosti a závislosti odpovědi na výši podané dávky hodnoceného léčiva, případně jeho metabolitů, které byly získány při předchozích klinických hodnoceních, a to jak u zdravých dobrovolníků, tak u nemocných. V případě většího počtu klinických hodnocení

lze uvést přehledný souhrn účinnosti a bezpečnosti v jednotlivých hodnoceních podle indikace u různých skupin populace, přehled nežádoucích účinků ze všech klinických hodnocení. Uvedou se významné rozdíly v charakteru a výskytu nežádoucích účinků u všech indikací nebo skupin populace, dále možná rizika a nežádoucí účinky, které lze očekávat na základě předchozích zkušeností s hodnoceným léčivem nebo s léčivy příbuznými. Uvedou se upozornění nebo potřeba zvláštního dohledu při použití hodnoceného léčiva.

6. 3. Zkušenosti z používání hodnoceného léčiva v praxi

Uvedou se země, ve kterých je hodnocené léčivo registrováno nebo ve kterých byla registrace zamítnuta či zrušena. Shrnou se všechny významné informace získané z používání v praxi (včetně lékové formy, dávkování, způsobu podání a nežádoucích účinků).

7. Závěr

Celkové zhodnocení neklinických a klinických údajů o hodnoceném léčivu získaných z různých zdrojů za účelem poskytnout zkoušejícímu výklad dostupných údajů včetně důsledků pro budoucí klinická hodnocení. Zhodnotí se zveřejněné zprávy o příbuzných léčivech za účelem možnosti předvídat nežádoucí reakce hodnoceného léčiva nebo jiné problémy v klinickém hodnocení.

Příloha č. 5 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Farmaceutické údaje o hodnocených léčivech předkládané s žádostí o povolení klinického hodnocení
(zahrnuje všechny přípravky použité ve studii včetně placeba)

1. Přípravky neregistrované

a) název přípravku, léková forma (popřípadě formy), síla (popřípadě síly);

b) úplné složení přípravku (postačují kvalitativní údaje);

c) jméno a adresa všech výrobců podílejících se na výrobě daného přípravku, případně včetně organizace provádějící zaslepení vzorků, s uvedením jejich funkce ve výrobním řetězci;

d) doklad o splnění podmínek správné výrobní praxe v celém průběhu výroby či přípravy hodnoceného léčiva (např. certifikát osvědčující splnění podmínek správné výrobní praxe vydaný státním kontrolním úřadem nebo doklad o průběžně prováděných státních inspekcích či prohlášení osoby odpovědné za zabezpečování jakosti v celém průběhu klinického hodnocení, že jsou při výrobě hodnocených léčiv splněny podmínky správné výrobní praxe);

e) údaje o účinné látce / účinných látkách:
   – chemický název a vzorec,
   – jméno a adresa výrobce,
   – jakostní kritéria,

   v případě nové látky, tj. látky neobsažené v přípravku ve světě již registrovaném:
   – průkaz totožnosti a struktury,
   – kontrolní analytické metody,
   – údaje o stabilitě,
   – charakterizace šarží použitých pro preklinické studie a zamýšlených pro použití v klinické studii;

f) jakostní kritéria pro přípravek;

g) stručný popis výroby přípravku (obecný popis jednotlivých stupňů s důrazem na odstranění/inaktivaci virů v případě přípravků obsahujících látky biologického původu, včetně uvedení případného zaslepení);

h) kontrolní analytické metody pro přípravek;

i) údaje o stabilitě přípravku, navržená doba použitelnosti, navržené podmínky uchovávání.

Rozsah předkládaných informací se přizpůsobí stupni vývoje léčiva, přičemž na počátku vývoje se klade důraz na identifikaci a kontrolu léčivé látky; konečné specifikace a kompletní údaje o substanci i přípravku jsou očekávány až na konci celého vývoje; přihlíží se k tomu, jde-li o látku nově vyvíjenou nebo o nový přípravek obsahující látku známou, a k expozici subjektů hodnocení s ohledem na rozsah, cíle a předpokládané trvání studie.

2. Přípravky registrované v České republice či v jiné zemi, a to v téže lékové formě, síle a velikosti balení

a) název přípravku, léková forma (popřípadě formy), síla (popřípadě síly), velikost balení,

b) název účinné látky (popřípadě látek),

c) v případě přípravku registrovaného v České republice jméno a adresa či sídlo držitele rozhodnutí o registraci nebo registrační číslo přípravku v České republice,

d) v případě přípravku registrovaného v jiné zemi jméno a adresa či sídlo držitele registračního výměru v dané zemi s uvedením roku, kdy byl přípravek v této zemi zaregistrován, a registrační číslo přípravku.

Příloha č. 6 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Zpráva o průběhu klinického hodnocení

Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje v následujícím uspořádání:

a) popis současného stavu klinického hodnocení, zejména stručný popis dosavadního průběhu klinického hodnocení, změny zkoušejících a míst hodnocení v České republice, počet zařazených pacientů v České republice;

b) informaci o nově zjištěných vlastnostech hodnocených léčiv, zejména souhrn závažných neočekávaných nežádoucích účinků léčiv ze všech míst klinického hodnocení, nové poznatky o hodnocených léčivech ve vztahu k jejich bezpečnosti a účinnosti;

c) nově přijatá opatření ve vztahu k prováděnému klinickému hodnocení, zejména zásahy etických komisí do průběhu klinického hodnocení, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele do průběhu klinického hodnocení;

d) informace o vykonaných auditech.

Příloha č. 7 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Informace o ukončení klinického hodnocení

Informace o ukončení klinického hodnocení obsahuje v následujícím uspořádání:

a) popis proběhlého klinického hodnocení, zejména seznam míst hodnocení a zkoušejících v České republice, celkový počet subjektů hodnocení v České republice, stručný popis a celkové zhodnocení průběhu studie;

b) informaci o předběžných závěrech klinického hodnocení, zejména o bezpečnosti a sledovaných parametrech účinnosti, které jsou dostupné před definitivním vyhodnocením a vypracováním souhrnné zprávy o klinickém hodnocení, včetně informace o místě, kde bude dostupná souhrnná zpráva po jejím vypracování;

c) opatření přijatá v průběhu klinického hodnocení, zejména zásahy etických komisí do průběhu klinického hodnocení, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele do průběhu klinického hodnocení;

d) prohlášení o vykonaných auditech zadavatele.

Příloha č. 8 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení

Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení obsahuje následující údaje v uvedeném členění.

1. Titulní strana

Zde se uvede název klinického hodnocení, název či kód hodnoceného léčiva, na kterou indikaci bylo klinické hodnocení zaměřeno, velmi stručná charakteristika klinického hodnocení, není-li zřejmá z názvu, název zadavatele, číslo protokolu, fáze klinického hodnocení, datum zahájení, datum předčasného ukončení (jestliže připadá v úvahu), datum ukončení, jméno hlavního či koordinujícího zkoušejícího či odpovědného lékařského představitele zadavatele, jméno odpovědného představitele zadavatele a kontaktní adresy pro případ dotazů ke zprávě, prohlášení o provedení klinického hodnocení v souladu se zásadami správné klinické praxe a datum vypracování souhrnné zprávy.

2. Souhrn

Stručně se popíše klinické hodnocení a uvedou se jeho výsledky.

3. Obsah souhrnné zprávy

Uvede se stránkování všech součástí zprávy, včetně dodatků a tabulek.

4. Seznam zkratek a definic použitých termínů

Vysvětlí se zkratky a termíny podstatné pro porozumění zprávě.

5. Etika provádění klinického hodnocení

5. 1. Etické komise: doloží se, že klinické hodnocení včetně všech změn probíhalo se souhlasem příslušných etických komisí; přiloží se seznam těchto komisí.

5. 2. Průběh studie v souladu s etickými zásadami: potvrdí se, že studie proběhla v souladu s etickými principy Helsinské deklarace.

5. 3. Informace subjektu hodnocení a informovaný souhlas s účastí ve studii: uvede se, jak a kdy byl získán informovaný souhlas subjektů hodnocení; přiloží se písemné informace pro subjekty hodnocení a vzor písemného informovaného souhlasu.

6. Zkoušející a organizační zajištění klinického hodnocení

Stručně se popíše rozdělení jednotlivých funkcí a činností podstatných pro návrh, průběh, kontrolu a vyhodnocení studie. Přiloží se seznam zkoušejících v jednotlivých místech hodnocení spolu s jejich životopisy či údaji o kvalifikaci; dále se přiloží obdobný seznam osob, které se významně podílely na provádění klinického hodnocení. V případě rozsáhlých klinických hodnocení se uvedou pouze nejpodstatnější údaje.

7. Úvod

Uvede se stručně začlenění klinického hodnocení do celkového kontextu vývoje léčiva, uvedou se základní charakteristiky klinického hodnocení (zejména zdůvodnění, cíle, cílová populace, primární vyhodnocované parametry). Uvedou se předpisy či doporučení kontrolních úřadů, které byly vzaty v úvahu při sestavování plánu klinického hodnocení.

8. Cíle klinického hodnocení

Uvedou se cíle klinického hodnocení.

9. Výzkumný plán

9. 1. Popis plánu studie

9. 2. Diskuse o plánu studie, včetně výběru kontrolní skupiny

9. 3. Výběr populace pro klinické hodnocení

- 9. 3. 1. Kritéria pro zařazení
- 9. 3. 2. Kritéria pro vyřazení
- 9. 3. 3. Vyloučení pacientů z léčby nebo hodnocení

9. 4. Lékařská péče o subjekty hodnocení

- 9. 4. 1. Podávaná léčba
- 9. 4. 2. Identita hodnocených (hodnoceného) léčiv(a)
- 9. 4. 3. Metoda rozdělení pacientů do léčebných skupin
- 9. 4. 4. Výběr dávek v průběhu studie
- 9. 4. 5. Výběr a časování dávek pro každého pacienta
- 9. 4. 6. Zaslepení
- 9. 4. 7. Předchozí a souběžná terapie
- 9. 4. 8. Dodržování léčebného režimu

9. 5. Proměnné charakterizující účinnost a bezpečnost

- 9. 5. 1. Stanovení účinnosti a bezpečnosti, vývojový diagram
- 9. 5. 2. Vhodnost metod měření
- 9. 5. 3. Primární proměnné charakterizující účinnost
- 9. 5. 4. Měření koncentrace léčiva

9. 6. Zabezpečování jakosti údajů

9. 7. Statistické metody plánované v protokolu a určení velikosti vzorku

- 9. 7. 1. Statistické a analytické plány
- 9. 7. 2. Určení velikosti vzorku

9. 8. Změny postupu ve studii nebo plánované analýze

10. Pacienti zahrnutí do studie
- 10. 1. Evidence pacientů
- 10. 2. Odchylky od protokolu

11. Hodnocení účinnosti
- 11. 1. Analyzované soubory údajů
- 11. 2. Demografické a jiné základní charakteristiky
- 11. 3. Měření kompliance léčby
- 11. 4. Výsledky hodnocení účinnosti a údaje o pacientech v tabulkové podobě
  - 11. 4. 1. Analýza účinnosti
  - 11. 4. 2. Statistické/analytické náležitosti
    - 11. 4. 2. 1. Úpravy kovariát
    - 11. 4. 2. 2. Ošetření případu předčasného ukončení účasti ve studii a chybějících údajů
    - 11. 4. 2. 3. Průběžná analýza a monitoring údajů
    - 11. 4. 2. 4. Multicentrické studie
    - 11. 4. 2. 5. Mnohonásobné porovnávání/ /multiplicita
    - 11. 4. 2. 6. Použití „účinnostní podskupiny“ pacientů
    - 11. 4. 2. 7. Studie prokazující rovnocennost prováděné s aktivní kontrolní skupinou
    - 11. 4. 2. 8. Rozbor podskupin
  - 11. 4. 3. Tabulky pro zápis údajů individuální odezvy
  - 11. 4. 4. Dávkování léku, koncentrace léku a vztahy k odpovědi na léčbu
  - 11. 4. 5. Interakce léčivo – léčivo a léčivo – onemocnění
  - 11. 4. 6. Grafické znázornění informací získaných z tabulek údajů o jednotlivých pacientech
  - 11. 4. 7. Shrnutí účinnosti léčiva

12. Hodnocení bezpečnosti
- 12. 1. Délka vystavení hodnocenému léčivu
- 12. 2. Nežádoucí příhody
  - 12. 2. 1. Stručné shrnutí nežádoucích příhod
  - 12. 2. 2. Zápis nežádoucích příhod
  - 12. 2. 3. Analýza nežádoucích příhod
  - 12. 2. 4. Seznam nežádoucích příhod u pacientů
- 12. 3. Úmrtí, jiné závažné a ostatní významné nežádoucí příhody
  - 12. 3. 1. Seznam úmrtí a jiných závažných a ostatních významných nežádoucích příhod
    - 12. 3. 1. 1. Úmrtí
    - 12. 3. 1. 2. Jiné závažné nežádoucí příhody
    - 12. 3. 1. 3. Ostatní významné nežádoucí příhody
  - 12. 3. 2. Kazuistiky – úmrtí, jiné závažné a ostatní jinak významné nežádoucí příhody
  - 12. 3. 3. Analýza a prodiskutování úmrtí a jiných závážných nežádoucích příhod
- 12. 4. Klinické laboratorní hodnocení
  - 12. 4. 1. Laboratorní vyšetření jednotlivých pacientů (16. 2. 8.) a všechny abnormální laboratorní hodnoty (14. 3. 4.)
  - 12. 4. 2. Vyhodnocení všech laboratorních parametrů
    - 12. 4. 2. 1. Laboratorní hodnoty v časovém průběhu
    - 12. 4. 2. 2. Změny laboratorních hodnot u jednotlivých pacientů
    - 12. 4. 2. 3. Individuální klinicky významné abnormality
- 12. 5. Vitální příznaky, fyzikální nálezy a jiná pozorování spojená s bezpečností
- 12. 6. Vyhodnocení bezpečnosti

13. Diskuse, všeobecné shrnutí a závěr

14. Tabulky a grafy údajů ze studie, ale neobsažené v textu
- 14. 1. Demografické údaje
- 14. 2. Údaje o účinnosti léčiva
- 14. 3. Údaje o bezpečnosti
  - 14. 3. 1. Zápis nežádoucích příhod
  - 14. 3. 2. Seznam úmrtí a jiných závažných a významných nežádoucích příhod
  - 14. 3. 3. Kazuistiky – úmrtí a jiné závažné a jinak významné nežádoucí příhody
  - 14. 3. 4. Seznam abnormálních laboratorních hodnot (každého pacienta)

15. Seznam použitých materiálů

16. Dodatky

16. 1. Informace o studii

16. 1. 1. Protokol a dodatky k protokolu

16. 1. 2. Vzor záznamu subjektu hodnocení

16. 1. 3. Seznam etických komisí, které se vyjadřovaly ke klinickému hodnocení, písemná informace pro pacienta a text informovaného souhlasu

16. 1. 4. Seznam a popis zkoušejících a ostatních důležitých účastníků studie, včetně stručného životopisu, a nebo ekvivalentní přehled praxe a zkušeností důležitých pro provádění studie

16. 1. 5. Podpisy hlavního nebo koordinujícího zkoušejícího

16. 1. 6. Seznam pacientů, kterým bylo podáváno hodnocené léčivo ze specifických šarží, jestliže bylo užito více než jedné

16. 1. 7. Randomizační schéma a kódy umožňující identifikaci subjektů hodnocení a příslušné léčby

16. 1. 8. Osvědčení o auditech

16. 1. 9. Dokumentace statistických postupů

16. 1. 10. Dokumentování laboratorních standardizačních metod a postupy jištění jakosti, byly-li použity

16. 1. 11. Publikace vzniklé na podkladě klinického hodnocení

16. 1. 12. Důležité publikace zmíněné ve zprávě

16. 2. Seznam pacientů

16. 2. 1. Pacienti, kteří přerušili klinické hodnocení

16. 2. 2. Odchylky od protokolu

16. 2. 3. Pacienti vyloučení z analýzy účinnosti

16. 2. 4. Demografické údaje

16. 2. 5. Kompliance a/nebo údaje o koncentraci léčiva, jsou-li k dispozici

16. 2. 6. Údaje o účinku léčiva na jednotlivé pacienty

16. 2. 7. Seznam nežádoucích příhod každého pacienta

16. 2. 8. Výčet individuálních laboratorních výsledků každého pacienta, jestliže je požadován kontrolním úřadem

16. 3. Individuální záznamy subjektů hodnocení

16. 3. 1. Záznamy subjektů hodnocení o úmrtí, jiných závažných nežádoucích příhod a vyřazení z důvodu nežádoucí příhody

16. 3. 2. Ostatní předložené záznamy subjektů hodnocení

16. 4. Seznam údajů jednotlivých pacientů.

Příloha č. 9 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Dokumenty dostupné pro klinické hodnocení veterinárních léčiv

Kromě dokumentů uvedených v § 39 odst. 6 zákona musí být dostupné následující materiály:

1. Dokumenty dostupné před zahájením klinického hodnocení

Schválený „Projekt pokusů“ podle zvláštních právních předpisů[15])
Soubor informací pro zkoušejícího
Protokol klinického hodnocení včetně případných doplňků podepsaný zkoušejícím i zadavatelem a formuláře pro záznamy o hodnocených zvířatech
Informace poskytnuté chovateli zvířat (poučení a případné další informace, reklamní materiály)
Finanční aspekty klinického hodnocení
Doklad o pojištění zvířat
Podepsané smlouvy mezi zúčastněnými stranami
Životopisy a údaje o kvalifikaci zkoušejícího/ /zkoušejících a případných spoluzkoušejících
Doklad o kvalitě provádění laboratorních postupů/zkoušek (certifikát, akreditace, zavedená kontrola jakosti a/nebo externí posouzení jakosti nebo jiná validace)
Vzorek označení obalu hodnoceného přípravku s označením „Pouze pro použití v klinickém hodnocení“ a „Jen pro zvířata“
Instrukce pro zacházení s hodnocenými přípravky a dalšími materiály
Záznamy o dodávkách hodnocených přípravků a dalších materiálů
Atesty dodaných hodnocených přípravků
Postupy rozkódování pro zaslepené studie
Postup randomizace

2. Dokumenty dostupné v průběhu klinického hodnocení

Dodatky a změny souboru informací pro zkoušejícího
Všechny změny protokolu, případně jeho doplňků, záznamů o hodnocených zvířatech, souhlas chovatele se změnami
Ohlášení změn protokolu a změn ostatních dokumentů Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv
Životopisy a údaje o kvalifikaci nových zkoušejících a spoluzkoušejících
Dodatky a změny dokladů o kvalitě provádění laboratorních postupů/zkoušek (certifikát, akreditace, zavedená kontrola jakosti a/nebo externí posouzení jakosti nebo jiná validace)
Záznamy o dodávkách hodnocených přípravků a dalších materiálů
Atesty nově dodaných šarží hodnocených přípravků
Komunikace vztahující se ke klinickému hodnocení (dopisy, zápisy z jednání, zápisy telefonních hovorů)
Zdrojové dokumenty
Záznamy o hodnocených zvířatech
Dokumentování oprav v záznamech o hodnocených zvířatech
Záznam o všech zachycených nežádoucích účincích
Zprávy o průběhu klinického hodnocení předkládané Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv
Záznam o způsobu identifikace hodnocených zvířat
Postup zařazování zvířat do klinického hodnocení
Doklad o dopočitatelnosti/evidenci hodnocených přípravků v místě hodnocení
Podpisové vzory
Záznamy o uchovávaných vzorcích tělních tekutin a tkání, pokud se uchovávají

3. Dokumenty dostupné po ukončení klinického hodnocení

Doklad o dopočitatelnosti/evidenci hodnocených přípravků v místě hodnocení
Záznam o způsobu identifikace hodnocených zvířat
Potvrzení o vykonaném auditu, byl-li uskutečněn
Identifikace způsobu léčby jednotlivých hodnocených zvířat a dokumentace o rozkódování
Zprávy o ukončení klinického hodnocení předkládané zkoušejícím nebo zadavatelem Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv
Doklad o likvidaci nepoužitých přípravků
Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení

[15]) Vyhláška č. 311/1997 Sb., o chovu a využití pokusných zvířat.

Příloha č. 10 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Protokol klinického hodnocení a dodatky protokolu

Protokol je opatřen obsahem a jeho titulní strana uvádí:

a) název protokolu, jeho identifikační číslo a datum vydání,
b) jméno a adresu zadavatele,
c) jméno, adresu, funkci a kvalifikaci zkoušejícího,
d) jméno osoby oprávněné podepsat protokol a jeho dodatky jménem zadavatele,
e) jméno a adresu kvalifikovaného poradce pro konzultace o zdravotních problémech a otázkách vzniklých v souvislosti s klinickým hodnocením, ustanoveného zadavatelem pro dané klinické hodnocení,
f) adresy míst klinického hodnocení,
g) názvy a adresy testovacích zařízení provádějících laboratorní zkoušky,
h) jméno a adresu chovatele.

Protokol obsahuje nejméně následující údaje:

1. Základní informace např. formou souhrnu údajů o přípravku

2. cíle klinického hodnocení
Podrobný popis cílů a zdůvodnění klinického hodnocení

3. Plán klinického hodnocení
Zahrnuje uvedení:
   a) popisu použitých metod, včetně metod náhodného výběru a slepých pokusů, podrobnosti o způsobu aplikace, aplikačním schématu, dávkách, identifikaci hodnocených zvířat, jejich druhu, plemeni, stáří, hmotnosti, pohlaví, fyziologickém stavu, délce léčby a období následného pozorování,
   b) metody výživy a způsobu krmení, skladby krmiva včetně aditiv,
   c) anamnézy případu, výskytu a průběhu všech současně probíhajících onemocnění,
   d) diagnózy a prostředků použitých pro její stanovení,
   e) symptomů a závažnosti onemocnění,
   f) přesného označení formy pokusu,
   g) všech podrobností týkajících se léčivých přípravků (jiných než studovaných), které byly aplikovány před obdobím klinického hodnocení nebo souběžně s testovaným přípravkem včetně pozorovaných interakcí,
   h) všech výsledků klinických pokusů (včetně nepříznivých nebo negativních) požadovaných pro vyhodnocení žádosti; musí být specifikovány použité techniky a vysvětlena významnost jakýchkoliv odchylek ve výsledcích,
   i) podrobnosti jakýchkoliv neočekávaných účinků,
   j) vlivu na užitkovost zvířat,
   k) vlivu na kvalitu potravin získaných od šetřených zvířat,
   l) závěrů o každém individuálním případu, nebo týká-li se kolektivního ošetření, závěrů o každém případu.

4. Výběr hodnocených zvířat a jejich vyřazení
Uvede se:
   a) počet kontrol, počet zvířat ošetřených jednotlivě nebo společně, rozdělení podle druhu, plemene, stáří a pohlaví,
   b) počet zvířat, u kterých byly předčasně zastaveny pokusy, s důvody tohoto zastavení,
   c) v případě kontrolních zvířat, zda:
      – nebylo poskytnuto žádné ošetření
      – obdržela placebo
      – obdržela jiný registrovaný léčivý přípravek známého účinku
      – obdržela aktivní složku, která je studována, aplikovanou v jiné formě nebo jinou cestou.

5. Léčba hodnocených zvířat
Kromě údajů uvedených v bodě 4 se dále uvede:
   a) léčba přípustná před a nebo v průběhu klinického hodnocení a léčba, která je v uvedené době nepřípustná,
   b) frekvence pozorovaného vedlejšího účinku,
   c) pozorování týkající se užitkovosti,
   d) podrobnosti týkající se hodnocených zvířat, která by mohla být vystavena zvýšenému riziku vzhledem k jejich stáří, způsobu výživy nebo krmení, nebo účelu, ke kterému jsou určena, nebo podrobnosti týkající se zvířat, jejichž fyziologický nebo patologický stav vyžaduje zvláštní pozornost.

6. Hodnocení účinnosti
Uvedou se parametry účinnosti a vlivu na užitkovost zvířat a metody a časový plán posuzování, zaznamenávání a vyhodnocování těchto parametrů účinnosti.

7. Hodnocení bezpečnosti pro zvíře
   Uvedou se parametry bezpečnosti pro hodnocené zvíře, metody a časový plán posuzování, zaznamenávání a vyhodnocování výše uvedených parametrů, postupy pro zjišťování zaznamenávání a hlášení nežádoucích účinků a interkurentních onemocnění a způsob a doba následného sledování zvířat po nežádoucím účinku.
8. Hodnocení bezpečnosti pro lidi
   Za účelem předcházení jakémukoliv riziku pro zdraví spotřebitele produktů z ošetřených zvířat nebo negativnímu vlivu v potravinářském průmyslu se uvede, v jakém rozsahu a jak dlouho přetrvávají rezidua hodnoceného léčiva nebo jeho metabolity ve tkáních ošetřeného zvířete nebo v jejich produktech sloužících pro lidský konzum, a stanoví se reálné ochranné lhůty v souladu s platnými maximálními limity reziduí. Uvedou se praktické analytické metody vhodné k rutinnímu použití pro ověření souladu s navrženou ochrannou lhůtou.
   Uvedou se rizika pro osoby připravující veterinární léčivý přípravek nebo aplikující jej zvířatům a přiměřená opatření pro snížení těchto rizik.
9. Hodnocení vlivu na životní prostředí
   Uvedou se rizika použití hodnoceného léčiva v praktických navržených podmínkách, která mohou představovat negativní vliv na vnější prostředí, a přiměřené návrhy k jeho snížení.
10. Statistika a celkové zhodnocení
    Popíší se použité statistické metody, jsou-li testovacím programem vyžadovány, provede se objektivní pojednání o získaných výsledcích vedoucí k závěrům o účinnosti a bezpečnosti přípravku.
11. Přímý přístup ke zdrojovým dokumentům
12. Zabezpečování a řízení jakosti
13. Ochrana zvířat
    Uvedou se opatření k minimalizaci stresování zvířat.
14. Zacházení s údaji a uchovávání záznamů
15. Financování a pojištění
16. Zásady publikační činnosti

Jsou-li některé údaje obsaženy v jiných dokumentech, uvedou se v protokolu příslušné odkazy. Celkové nebo částečné vynechání některého z výše uvedených údajů musí být vysvětleno.

Příloha č. 11 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Soubor informací pro zkoušejícího

Soubor informací pro zkoušejícího obsahuje následující údaje o hodnoceném veterinárním léčivu, pokud jsou známy. Soubor je opatřen titulní stranou, která uvádí jméno zadavatele, název hodnoceného léčiva nebo jeho identifikační kód, datum vydání, popřípadě číslo verze souboru informací pro zkoušejícího.

1. Obsah

2. Stručný souhrn

Stručný souhrn uvádí základní údaje o fyzikálních, chemických, farmaceutických, farmakologických, toxikologických, farmakokinetických, metabolických a klinických vlastnostech hodnoceného léčiva.

3. Úvod

Obsahuje zejména chemický název hodnoceného léčiva, a jestliže existuje, i jeho mezinárodní nechráněný či obchodní název, obsah léčivých látek, farmakoterapeutickou skupinu a postavení léčiva ve skupině, zdůvodnění výzkumu, předpokládaný způsob použití a indikace.

4. Fyzikální, chemické a farmaceutické vlastnosti a složení

Uvádí se popis léčivé látky obsažené v hodnoceném přípravku včetně uvedení chemického (racionálního i strukturního) vzorce a stručný popis jejich fyzikálních, chemických a farmaceutických vlastností; dále se uvede léková forma a složení včetně pomocných látek a pokyny pro správné uchovávání a zacházení s hodnoceným léčivem. Zmíní se strukturní podobnost s jinými známými léčivy.

5. Neklinické studie

Souhrnným způsobem se uvedou výsledky farmakologických, toxikologických, farmakodynamických, farmakokinetických, metabolických a reziduálních studií. Zmíní se použité metody hodnocení, výsledky a interpretace nálezů ve vztahu k hodnocenému léčivu a možným nežádoucím účinkům na hodnocené zvíře, člověka a živočišné druhy použité pro neklinické hodnocení. Dále se uvede počet, stáří a pohlaví zvířat v každé skupině, velikost podané dávky, intervaly dávkování, způsob podávání, délka podávání, údaj o systémové distribuci, délka sledování po ukončení podávání léčiva. Údaje o výsledcích zahrnují: povahu, četnost a závažnost nebo intenzitu farmakologických a toxických účinků, dobu nástupu, reverzibilitu a trvání účinku a závislost odpovědi na výši podané dávky. V této části se uvedou nejzávažnější nálezy neklinických studií a jejich vztah k hodnocenému zvířeti, porovnají se zjištěné účinné a netoxické dávky k navrhovanému dávkování.

Všechny výsledky musí být spolehlivé a obecně platné. Kde je to vhodné, musí být použity v experimentálních metodách a ve vyhodnocení výsledků matematické a statistické postupy. Navíc klinikům musí být poskytnuta informace o terapeutickém potenciálu přípravku a o nebezpečích, která souvisejí s jeho použitím.

V některých případech může být nutné uvést i metabolity výchozí složky, pokud představují riziko z hlediska reziduí.

S vehikulem použitým v oblasti farmaceutického zájmu poprvé se zachází jako s aktivní složkou.

5. 1. Farmakologie

Uvedou se základní mechanizmy, kterými uplatňuje hodnocené léčivo svoje léčebné účinky, celkové farmakologické zhodnocení aktivní složky se zvláštním odkazem na možnost vedlejších účinků včetně vlivu způsobu aplikace, formulace ap. U kombinací se uvedou možná ovlivnění jednotlivých složek. Dále se uvedou údaje o farmakokinetice (včetně metabolismu, absorpce, vazby na bílkoviny plazmy, distribuce a eliminace), biologické dostupnosti při použití dané lékové formy (absolutní či relativní), údaje u různých skupin hodnocených zvířat (např. podle pohlaví, věku, orgánových dysfunkcí), interakce (např. interakce s jinými přípravky či vliv potravy) a případně další farmakokinetické údaje.

5. 2. Toxikologie

Uvede se toxicita jednotlivé dávky, toxicita opakované dávky, tolerance k hodnocenému druhu zvířat, vliv toxicity na reprodukci včetně teratogenního účinku, mutagenita a karcinogenita, imunotoxicita, mikrobiologické vlastnosti reziduí, vliv na člověka a životní prostředí.

6. Rezidua

Účelem studia reziduí je stanovit, zda, a jestliže ano, za jakých podmínek a do jaké míry přetrvávají rezidua v potravinách získaných z ošetřených zvířat, a zjistit ochranné lhůty, které je

třeba dodržovat, aby se zamezilo jakémukoliv nebezpečí pro zdraví lidí a/nebo nesnázím v potravinářském průmyslu.
Posouzení nebezpečí představovaného rezidui zahrnuje zjištění, zda jsou rezidua přítomna u zvířat ošetřených za doporučených podmínek použití a případných účinků těchto reziduí.
V případě veterinárních léčivých přípravků určených pro použití u zvířat produkujících potraviny musí dokumentace prokázat:

a) v jakém rozsahu a jak dlouho přetrvávají rezidua hodnoceného léčiva nebo jeho metabolity ve tkáních ošetřeného zvířete nebo v potravinách, které jsou od tohoto zvířete získány;
b) že za účelem předcházení jakémukoliv riziku pro zdraví spotřebitele, kvality potravin od ošetřených zvířat nebo nesnázím v potravinářském průmyslu je možné stanovit reálné ochranné lhůty, které je možné dodržovat;
c) že jsou k dispozici praktické analytické metody vhodné k rutinnímu použití pro ověření souladu s ochrannou lhůtou.

Souhrnným způsobem se uvede metabolismus a kinetika reziduí (farmakokinetika a deplece). Zmíní se analytické metody pro zjištění reziduí, které mají mít takovou citlivost, že umožňují s jistotou prokázat porušení úředně stanovených maximálních limitů reziduí.

7. Účinky hodnoceného léčiva na zvíře

Zhodnotí se známé účinky hodnoceného léčiva na zvířata zahrnující farmakokinetiku, metabolismus, farmakodynamiku, závislost odpovědi na výši podané dávky, účinnost a další farmakologické údaje. Uvede se souhrn všech dokončených klinických hodnocení a případné další zkušenosti z používání hodnoceného léčiva v praxi.
Dále se uvedou veškeré informace o bezpečnosti v závislosti na výši podané dávky hodnoceného léčiva, případně jeho metabolitů, které byly získány při předchozích klinických hodnoceních (na zdravých či nemocných zvířatech), uvede se přehled nežádoucích účinků ze všech klinických hodnocení, možná rizika a nežádoucí účinky, které lze očekávat na základě předchozích zkušeností s hodnoceným léčivem nebo s léčivy příbuznými. Uvedou se upozornění nebo potřeba zvláštního dohledu při použití hodnoceného léčiva.

7. 1. Resistence
Uvedou se údaje o výskytu resistentních organismů, které jsou nutné v případě použití hodnocených léčiv pro prevenci nebo léčení infekčních chorob nebo parazitóz zvířat.

7. 2. Zkušenosti z používání hodnoceného léčiva v praxi
Uvedou se země, ve kterých je hodnocené léčivo registrováno nebo ve kterých byla registrace zamítnuta či zrušena. Shrnou se všechny významné informace získané z používání v praxi (včetně použité lékové formy, dávkování, způsobu podání a nežádoucích účinků).

8. Závěr

Celkově se zhodnotí neklinické a klinické údaje o hodnoceném léčivu získané z různých zdrojů za účelem poskytnout zkoušejícímu výklad dostupných údajů včetně důsledků pro budoucí klinická hodnocení. Zhodnotí se zveřejněné zprávy o příbuzných léčivech za účelem možnosti předvídat nežádoucí reakce hodnoceného léčiva nebo jiné problémy v klinickém hodnocení.

Příloha č. 12 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Farmaceutické údaje o hodnocených veterinárních léčivech předkládané s žádostí o povolení klinického hodnocení
(zahrnuje všechny přípravky použité ve studii včetně placeba)

1. Přípravky neregistrované

a) název přípravku, léková forma (popřípadě formy), síla (popřípadě síly);

b) úplné složení přípravku (postačují kvalitativní údaje);

c) jméno a adresa všech výrobců podílejících se na výrobě daného přípravku, případně včetně organizace provádějící zaslepení vzorků, s uvedením jejich funkce ve výrobním řetězci;

d) doklad o splnění podmínek správné výrobní praxe v celém průběhu výroby či přípravy hodnoceného léčiva (např. certifikát osvědčující splnění podmínek správné výrobní praxe vydaný státním kontrolním úřadem nebo doklad o průběžně prováděných státních inspekcích či prohlášení osoby odpovědné za zabezpečování jakosti v celém průběhu klinického hodnocení, že jsou při výrobě hodnocených léčiv splněny podmínky správné výrobní praxe);

e) údaje o účinné látce, případně látkách:
- chemický název a vzorec,
- jméno a adresa výrobce,
- jakostní kritéria,
  v případě nové látky, tj. látky neobsažené v přípravku ve světě již registrovaném;
- průkaz totožnosti a struktury,
- kontrolní analytické metody,
- údaje o stabilitě,
- charakterizace šarží použitých pro preklinické studie a zamýšlených pro použití v klinické studii;

f) jakosti kritéria pro přípravek;

g) stručný popis výroby přípravku (obecný popis jednotlivých stupňů s důrazem na odstranění/inaktivaci virů v případě přípravků obsahujících látky biologického původu, včetně uvedení případného zaslepení);

h) kontrolní analytické metody pro přípravek; u léčiv podávaných po zamíchání do krmných směsí musí být dodány i metody stanovení účinné látky v krmných směsích;

i) údaje o stabilitě přípravku, navržená doba použitelnosti, navržené podmínky uchovávání.

Rozsah předkládaných informací se přizpůsobí stupni vývoje léčiva, přičemž na počátku vývoje se klade důraz na identifikaci a kontrolu léčivé látky, konečné specifikace a kompletní údaje o substanci i přípravku jsou očekávány až na konci celého vývoje; přihlíží se k tomu, jde-li o látku nově vyvíjenou nebo o nový přípravek obsahující látku známou, a k expozici hodnoceného zvířete s ohledem na rozsah, cíle a předpokládané trvání studie.

2. Přípravky registrované v České republice či v jiné zemi, a to v též lékové formě, síle a velikosti balení

a) název přípravku, léková forma (popřípadě formy), síla (popřípadě síly), velikost balení;

b) název účinné látky (popřípadě látek);

c) v případě přípravku registrovaného v České republice jméno a adresa či sídlo držitele rozhodnutí o registraci nebo registrační číslo přípravku v České republice;

d) v případě přípravku registrovaného v jiné zemi jméno a adresa či sídlo držitele registračního výměru v dané zemi s uvedením roku registrace a registrační číslo přípravku.

Příloha č. 13 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Zpráva o průběhu klinického hodnocení veterinárních léčiv

Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje v následujícím uspořádání:

a) popis současného stavu klinického hodnocení, zejména stručný popis dosavadního průběhu klinického hodnocení, změny zkoušejících a míst hodnocení a počtů zařazených zvířat;

b) informaci o nově zjištěných vlastnostech hodnocených léčiv, zejména souhrn závažných neočekávaných nežádoucích účinků léčiv ze všech míst klinického hodnocení, nové poznatky o hodnocených léčivech ve vztahu k jejich účinnosti a bezpečnosti pro hodnocené zvíře, bezpečnosti živočišných produktů určených po lidský konzum a vlivu na životní prostředí;

c) nově přijatá opatření ve vztahu k prováděnému klinickému hodnocení, zásahy Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv do průběhu klinického hodnocení, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele do průběhu klinického hodnocení;

d) prohlášení o vykonaných auditech.

Příloha č. 14 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Informace o ukončení klinického hodnocení veterinárních léčiv

Informace o ukončení klinického hodnocení obsahuje v následujícím uspořádání:

a) popis proběhlého klinického hodnocení, zejména seznam zkoušejících a míst hodnocení, celkový počet hodnocených zvířat, stručný popis a celkové zhodnocení průběhu studie;

b) informaci o předběžných závěrech klinického hodnocení, zejména o účinnosti a bezpečnosti pro hodnocené zvíře, bezpečnosti živočišných produktů určených pro lidský konzum a vlivu na životní prostředí, které jsou dostupné před definitivním vyhodnocením a vypracováním souhrnné zprávy o klinickém hodnocení;

c) opatření přijatá v průběhu klinického hodnocení, zejména zásahy Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv do průběhu klinického hodnocení, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele do průběhu klinického hodnocení;

d) prohlášení o vykonaných auditech.

Příloha č. 15 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení veterinárních léčiv

Vypracování souhrnné zprávy zajišťuje zadavatel.

Základní součásti souhrnné zprávy jsou následující:

1. Titulní strana
2. Souhrn
3. Obsah souhrnné zprávy
4. Seznam zkratek a definic použitých termínů
5. Etika provádění klinického hodnocení – opatření k minimalizaci stresování hodnocených zvířat
6. Zkoušející a organizační zajištění klinického hodnocení
7. Úvod
8. Cíle klinického hodnocení
9. Výzkumný plán
10. Hodnocená zvířata zahrnutá do hodnocení
11. Hodnocení účinnosti včetně použitých statistických metod
12. Hodnocení bezpečnosti pro hodnocená zvířata
13. Hodnocení bezpečnosti reziduí hodnoceného léčiva v živočišných produktech určených pro lidský konzum
14. Hodnocení bezpečnosti léčiva pro životní prostředí
15. Diskuse, všeobecné shrnutí a závěr
16. Tabulky, obrázky a grafy neobsažené v textu
17. Seznam literárních odkazů
18. Dodatky

Příslušné kapitoly mají obsahovat následující údaje:

- jména, adresy, funkce a kvalifikace všech zainteresovaných osob,
- adresy pracovišť, kde bylo hodnocení provedeno,
- jméno a adresa chovatele,
- místo, datum léčby a podrobnosti o způsobu aplikace, dávkovacím schématu, dávkách,
- účel a význam provedeného hodnocení,
- podrobný protokol uvádějící popis použitých metod včetně metod randomizace, popis přístrojů a materiálu, použitých statistických metod a jejich výsledky,
- všechna celková a individuální zjištění a všechny získané výsledky; údaje musí být popsány dostatečně podrobně, aby mohly být podrobeny kritickému hodnocení nezávislými autoritami,
- identifikaci zvířat, jejich druh, plemeno, stáří, hmotnost, pohlaví a fyziologický stav, jejich zdroj, doba sledování, sérologická odezva a další zjištění v souvislosti s aplikací léčiva,
- způsob chovu zvířat a krmení, složení krmné dávky včetně všech doplňků,
- anamnézu a příp. původní onemocnění,
- diagnózu a postupy jejího stanovení; laboratorní zprávy nebo patologicko-anatomické vyšetření,
- příznaky a stupeň rozvoje onemocnění,
- přesné složení léčiva použitého v hodnocení včetně množství nebo počtu dávek a počtu použitých šarží,
- dobu léčby a následného pozorování,
- u kontrolních zvířat, zda obdržela placebo nebo byla bez léčby,
- všechny podrobnosti týkající se léčiv (jiných, než které jsou předmětem hodnocení), která byla aplikována během hodnocení, příp. před jeho zahájením nebo po něm, podrobnosti o příp. interakcích,
- všechny výsledky klinických studií (včetně výskytu, frekvence a trvání zjištěných nežádoucích a vedlejších účinků) s úplným popisem klinických zjištění a výsledků všech testů (laboratorní analýzy ap.); všechny postupy musí být specifikovány a vysvětlena významnost všech odchylek ve výsledcích (např. rozdíly v metodě, mezi individui ap.); uvedení farmakodynamického účinku u zvířat není postačující pro vyvození závěrů o terapeutickém účinku,
- podrobnosti o všech neočekávaných účincích, včetně významnosti jejich následků; pokud je to možné, stanovit vztah mezi příčinou a následkem,
- počet zvířat předčasně vyřazených, včetně zdůvodnění,
- vliv na produkci zvířat,
- vliv na kvalitu potravin z léčených zvířat,
- závěr z každého individuálního hodnocení při individuální léčbě a závěr ze souhrnného hodnocení při hromadné léčbě,
- diskuse získaných výsledků vyúsťující v závěry o bezpečnosti a účinnosti léčiva.

Vynechání jakéhokoli výše uvedeného bodu je třeba odůvodnit.

Souhrnná zpráva musí být signována zadavatelem a zkoušejícím, kteří stvrzují úplné a přesné záznamy klinického hodnocení.

Příloha č. 16 k vyhlášce č. 230/1999 Sb.

Podrobnosti a dokumenty týkající se testování, bezpečnosti a ověřování účinnosti imunologických veterinárních léčivých přípravků

LABORATORNÍ STUDIE

Ve všech studiích musí být uvedeno následující:

1. souhrn;
2. jméno osoby provádějící zkoušení;
3. podrobný protokol o pokusech uvádějící popis metod, použitých přístrojů a materiál, podrobnosti týkající se druhu plemena nebo kmene zvířat, kategorii zvířat, kde byla tato zvířata získána, jejich identifikace a počet, podmínky, za jakých byla ustájena a krmena (uvádějící kromě jiného, zda jsou prostá nějakých specifikovaných patogenů anebo specifikovaných protilátek, podstatu a množství aditiv obsažených v krmivu), dávku, cestu, schéma a údaje o aplikaci, popis použitých statistických metod;
4. v případě kontrolních zvířat, zda obdržela placebo nebo nebyla ošetřena;
5. všechna celková a jednotlivá pozorování a získané výsledky (s průměry a standardními odchylkami), příznivé nebo nepříznivé. Údaje musí být uvedeny dostatečně podrobně tak, aby bylo možné výsledky kriticky vyhodnotit, nezávisle na jejich interpretaci autorem. Podkladové údaje je třeba uvést ve formě tabulek. Pro vysvětlení a ilustraci mohou být výsledky doprovázeny reprodukcemi, záznamy, mikrofotografiemi apod.;
6. podstata, frekvence a doba trvání pozorovaných vedlejších účinků;
7. počet zvířat předčasně vyřazených ze studií a důvody pro toto vyřazení;
8. statistická analýza výsledků, kde je tato požadována programem testování, a rozdíly mezi údaji;
9. výskyt a průběh každého interkurentního onemocnění;
10. všechny podrobnosti týkající se medicinálních přípravků (jiných než studovaný přípravek), jejichž aplikace byla nutná v průběhu studia;
11. objektivní diskuse získaných výsledků vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

TERÉNNÍ STUDIE

Podrobnosti týkající se terénních studií musí být podrobně uvedeny tak, aby to umožnilo provedení objektivního posouzení. Musí obsahovat následující:

1. souhrn;
2. jméno, adresu, funkci a kvalifikace pověřeného zkoušejícího;
3. místo, datum aplikace, jméno a adresu vlastníka zvířete (zvířat);
4. podrobnosti protokolu pokusu uvádějící popis metod, použitých přístrojů a materiálů, podrobnosti, jako je cesta aplikace, schéma aplikace, dávku, kategorie zvířat, délku pozorování, sérologickou odpověď a jiná vyšetřování provedená u zvířat po aplikaci;
5. v případě kontrolních zvířat, zda obdržela placebo nebo nebyla ošetřena;
6. identifikaci ošetřených a kontrolních zvířat (podle vhodnosti kolektivní nebo individuální), jako je druh, plemeno nebo kmen, stáří, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav;
7. krátký popis způsobu výživy a krmení, uvedení povahy a množství všech aditiv obsažených v krmivu;
8. všechny podrobnosti o pozorování, užitkovosti a výsledcích (s průměry a standardní odchylkou); kde byla provedena testování a měření jednotlivců, musí být uvedeny individuální údaje;
9. všechna pozorování a výsledky studií, příznivé nebo nepříznivé, s plným uvedením pozorování a výsledku objektivních testů aktivity požadovaných pro vyhodnocení přípravku musí být specifikovány použité techniky a vysvětlena průkaznost všech variací ve výsledcích;
10. vliv na užitkovost zvířat (tj. snáška vajec, produkce mléka, průběh reprodukce);
11. počet zvířat předčasně vyřazených ze studií a důvody pro takové vyřazení;
12. podstatu, frekvence a délku trvání pozorovaných vedlejších účinků;
13. výskyt a průběh každého interkurentního onemocnění;
14. všechny podrobnosti týkající se medicinálních přípravků (jiných než studovaný přípravek), které byly aplikovány před nebo současně s testovaným přípravkem nebo během období pozorování; podrobnosti jakýchkoli pozorovaných interakcí;
15. objektivní diskusi získaných výsledků vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

Vydává a tiskne: Tiskárna Ministerstva vnitra, p. o., Bartůňkova 4, pošt. schr. 10, 149 01 Praha 415, telefon (02) 792 70 11, fax (02) 795 26 03 – **Redakce**: Ministerstvo vnitra, Nad Štolou 3, pošt. schr. 21/SB, 170 34 Praha 7-Holešovice, telefon: (02) 614 32341 a 614 33502, fax (02) 614 33502 – **Administrace**: písemné objednávky předplatného, změny adres a počtu odebíraných výtisků – MORAVIAPRESS, a. s., U Póny 3061, 690 02 Břeclav, telefon 0627/305 161, fax: 0627/321 417. Objednávky ve Slovenské republice přijímá a titul distribuuje Magnet-Press Slovakia, s. r. o., Teslova 12, 821 02 Bratislava, tel./fax: 00421 7 525 46 28, 525 45 59. **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 činí 3000,– Kč) – Vychází podle potřeby – **Distribuce**: celoroční předplatné i objednávky jednotlivých částek – MORAVIAPRESS, a. s., U Póny 3061, 690 02 Břeclav, telefon: 0627/305 179, 305 153, fax: 0627/321 417. – **Drobný prodej – Benešov**: HAAGER – Potřeby školní a kancelářské, Masarykovo nám. 101; **Bohumín**: ŽDB, a. s., technická knihovna, Bezručova 300; **Brno**: GARANCE-Q, Koliště 39, Knihkupectví ČS, Kapucínské nám. 11, Knihkupectví M. Ženíška, Květinářská 1, M.C.DES, Cejl 76, SEVT, a. s., Česká 14; **České Budějovice**: PROSPEKTRUM, Kněžská 18, SEVT, a. s., Krajinská 38; **Hradec Králové**: TECHNOR, Hořická 405; **Chomutov**: DDD Knihkupectví –Antikvariát, Ruská 85; **Jihlava**: VIKOSPOL, Smetanova 2; **Kadaň**: Knihařství – Přibíková, J. Švermy 14; **Kladno**: eL VaN, Ke Stadionu 1953; **Klatovy**: Krameriovo knihkupectví, Klatovy 169/I.; **Liberec**: Podještědské knihkupectví, Moskevská 28; **Most**: Knihkupectví Růžička, Šeříková 529/1057; **Napajedla**: Ing. Miroslav Kučeřík, Svatoplukova 1282; **Olomouc**: BONUM, Ostružnická 10, Tycho, Ostružnická 3; **Ostrava**: LIBREX, Nádražní 14, Profesio, Hollarova 14, SEVT, a. s., Dr. Šmerala 27; **Pardubice**: LEJHANEC, s. r. o., Sladkovského 414, PROSPEKTRUM, nám. Republiky 1400 (objekt GRAND); **Plzeň**: ADMINA, Úslavská 2, EDICUM, Vojanova 45, Technické normy, Lábkova pav. č. 5; **Praha 1**: FIŠER--KLEMENTINUM, Karlova 1, KANT CZ, s. r. o., Hybernská 5, LINDE Praha, a. s., Opletalova 35, Moraviapress, a. s., Na Florenci 7-9, tel.: 02/232 07 66, PROSPEKTRUM, Na Poříčí 7; **Praha 2**: NEWSLETTER PRAHA, Šafaříkova 11; **Praha 4**: PROSPEKTRUM, Nákupní centrum Budějovická, Olbrachtova 64, SEVT, a. s., Jihlavská 405; **Praha 5**: SEVT, a. s., E. Peškové 14; **Praha 6**: PPP – Staňková Isabela, Verdunská 1; **Praha 8**: JASIPA, Zenklova 60; **Praha 10**: Abonentní tiskový servis, Hájek 40, Uhříněves, BMSS START, areál VÚ JAWA, V Korytech 20; **Přerov**: Knihkupectví EM-ZET, Bartošova 9; **Sokolov**: KAMA, Kalousek Milan, Poláčkova 1826; **Šumperk**: Knihkupectví D-G, Hlavní tř. 23; **Teplice**: L + N knihkupectví, Kapelní 4; **Trutnov**: Galerie ALFA, Bulharská 58; **Ústí nad Labem**: 7 RX, s. r. o., Mírová 4, tel.: 047/44 249, 44 252, 44 253; **Zábřeh**: Knihkupectví PATKA, Žižkova 45; **Žatec**: Prodejna U Pivovaru, Žižkovo nám. 76. **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 zaevidování předplatného do jeho úhrady jsou doposílány jednorázově. Změny adres a počtu odebíraných výtisků jsou prováděny do 15 dnů. **Reklamace**: informace na tel. čísle 0627/305 168. V písemném styku vždy uvádějte IČO (právnická 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.