



SBÍRKA ZÁKONŮ

ČESKÁ REPUBLIKA

Částka 93

Rozeslána dne 11. května 2004

Cena Kč 84,-

O B S A H:

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

288

VYHLÁŠKA

ze dne 29. dubna 2004,

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

Ministerstvo zdravotnictví a Ministerstvo zemědělství stanoví podle § 75 odst. 2 písm. d) zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění zákona č. 149/2000 Sb. a zákona č. 129/2003 Sb., (dále jen „zákon“) k provedení § 2 odst. 6, § 5a odst. 3, § 24 odst. 5, odst. 6 písm. a) a b) a odst. 10, § 24a odst. 1 písm. c), odst. 3 a 4, § 24b odst. 2, § 26 odst. 6 písm. a) a odst. 11, § 26a odst. 2, § 26b odst. 1, § 26c odst. 1, 2, 3, 7 a 9, § 26d odst. 1, § 26e odst. 3, § 28 odst. 3 a odst. 7 písm. e), § 31 odst. 2, § 31a odst. 6 a § 52a odst. 1 písm. b) zákona:

§ 1

Předmět úpravy

(1) Tato vyhláška stanoví v souladu s právem Evropských společenství¹⁾ podrobnosti o registraci léčivých přípravků, jejich změnách, prodloužení, klasifikaci léčivých přípravků pro výdej, převodu registrace, vydávání povolení pro souběžný dovoz, předkládání a navrhování specifických léčebných programů s využitím neregistrovaných humánních léčivých přípravků, o způsobu oznamování a vyhodnocování nežádoucích účinků léčivého přípravku, včetně náležitostí periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti, a způsob a rozsah oznámení o použití neregistrovaného léčivého přípravku.

(2) Pro účely této vyhlášky se rozumí

- a) humánními přípravky humánní léčivé přípravky,
- b) veterinárními přípravky veterinární léčivé přípravky,
- c) přípravky jak humánní léčivé přípravky pod písmenem a), tak i veterinární léčivé přípravky pod písmenem b),

- d) vakcínami, toxiny a séry, ze kterých se zpravidla sestávají humánní imunologické léčivé přípravky podle § 2 odst. 6 zákona:
 1. vakcíny používané k aktivní imunizaci, jako vakcíny proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli, proti přenosné dětské obrně, virové hepatitidě A, virové hepatitidě B, choleře, tuberkulóze (BCG), proti neštovicím,
 2. přípravky používané k pasivní imunizaci, jako difterický antitoxin, globulin proti neštovicím, antilymfocytární globulin,
 3. přípravky používané k ověření stavu imunity, zejména tuberkulin a tuberkulin PPD, toxiny pro Schickův test a Dickův test, brucellin,
- e) alergenovým přípravkem jakýkoli humánní přípravek, který je určený ke zjištění nebo vyvolání specifické získané změny imunitní odpovědi na alergizující agens,
- f) v zásadě podobnými přípravky takové přípravky, které mají kvalitativně i kvantitativně shodný obsah shodných léčivých látek, přičemž se mohou lišit obsahem pomocných látek, jejich léková forma je shodná a jejich bioekvivalence s referenčním přípravkem byla prokázána vhodnými zkouškami biologické dostupnosti; soli, estery, ethery a jiné deriváty dané chemické látky jsou považovány za shodnou léčivou látku, pokud se neliší s ohledem na bezpečnost a účinnost; za shodné se považují pevné perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním,
- g) novou léčivou látkou léčivá látka, která je:
 1. chemické nebo biologické povahy nebo má povahu radiofarmaka a není dosud obsažena v žádném přípravku registrovaném v rámci

¹⁾ Směrnice 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícího se humánních léčivých přípravků, ve znění směrnice 2003/63/ES.

Směrnice 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícího se veterinárních léčivých přípravků. Směrnice 78/25/EHS o sblížení právních předpisů týkajících se barviv, která mohou být přidávána do léčivých přípravků, ve znění směrnice 81/464/EHS.

- Evropského společenství (dále jen „Společenství“),
2. izomer, směs izomerů, komplex, derivát nebo sůl chemické látky obsažené v přípravku již registrovaném v rámci Společenství, ale mající odlišné vlastnosti s ohledem na bezpečnost a účinnost dané chemické látky,
 3. biologická látka obsažená v přípravku již registrovaném v rámci Společenství, ale mající od této biologické látky odlišnou molekulární strukturu, původ zdroje suroviny nebo způsob výroby, nebo
 4. povahy radiofarmaka, která je radionuklidem nebo nosičem dosud neobsaženým v žádném přípravku již registrovaném v rámci Společenství nebo jde o mechanismus včlenění radionuklidu do molekuly, který dosud nebyl použit v žádném přípravku registrovaném v rámci Společenství,
- h) biologickou látkou látka, která je vyrobena nebo extrahována z biologického zdroje a k jejíž charakterizaci a stanovení jakosti je nutná kombinace fyzikálních, chemických a biologických zkoušek a údajů o výrobním procesu a jeho kontrole,
 - i) biologickým léčivým přípravkem přípravek, jehož léčivou látkou je biologická látka; v důsledku toho se za biologické léčivé přípravky především považují imunologické léčivé přípravky, krevní deriváty, léčivé přípravky spadající do oblasti působnosti stanovené předpisem Společenství upravujícím postupy Společenství pro registraci a dozor nad léčivými přípravky;²⁾ přípravky pro moderní terapii vymezené v části IV přílohy č. 1,
 - j) nosodami takové homeopatické přípravky, k jejichž přípravě bylo použito patologicky změněné tkáňe nebo patogenních mikroorganismů,
 - k) cílovým zvířetem zvířecí druh, pro který je veterinární přípravek určen.

§ 2

Zveřejňované údaje o povolení výjimky veterinárního přípravku

O povolení použití neregistrovaného veterinárního přípravku se zveřejňují tyto údaje:

- a) název veterinárního přípravku, jeho léková forma, kvalitativní a kvantitativní obsah léčivých látek a velikost balení,
- b) jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště výrobce a distributora veterinárního přípravku, ja-

kož i osoby, která je jeho příjemcem, jde-li o fyzickou osobu; obchodní firma, popřípadě název, a sídlo výrobce a distributora veterinárního přípravku, jakož i osoby, která je jeho příjemcem, jde-li o právnickou osobu,

- c) počet balení veterinárního přípravku, podmínky zásobování, výdeje a použití, včetně indikací, a doba platnosti výjimky.

§ 3

Specifické léčebné programy s využitím neregistrovaných humánních přípravků

(1) Návrh specifického léčebného programu s využitím neregistrovaných humánních přípravků (dále jen „léčebný program“) se předkládá Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „ústav“) a Ministerstvu zdravotnictví. Jeho obsahem jsou kromě údajů stanovených zákonem

- a) obchodní firma, popřípadě název, a sídlo předkladatele, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště, jde-li o fyzickou osobu,
- b) zdůvodnění léčebného programu, zejména odůvodnění skutečnosti, že předmětem léčebného programu je léčba, prevence nebo stanovení diagnózy vzácného onemocnění nebo jde o jinou mimořádnou potřebu a jedná se o stavy závažně ohrožující lidské zdraví, přičemž za stav závažně ohrožující lidské zdraví je považován stav, který může zapříčinit smrt, ohrozit život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, může mít za následek trvalé nebo významné poškození zdraví nebo vznik pracovní neschopnosti; uvedou se jiné postupy léčby, prevence nebo diagnózy připadající v daném případě v úvahu,
- c) název humánního přípravku, který má být použit v léčebném programu, včetně uvedení obsahu léčivých látek, velikosti a počtu balení a informace, zda humánní přípravek je registrován v zahraničí; pokud je v zahraničí registrován, uvede se země, rok registrace, držitel rozhodnutí o registraci a registrační číslo,
- d) farmaceutické údaje o použitém humánním přípravku v rozsahu odpovídajícím farmaceutickým údajům předkládaným s žádostí o povolení nebo s ohlášením klinického hodnocení podle zvláštního právního předpisu;³⁾ v případě humánních přípravků registrovaných v zahraničí je možné tyto údaje nahradit certifikátem o propuštění každé použité šarže humánního přípravku v zemi výrobce; v případě humánních přípravků registrovaných v některém státě Společenství, popřípadě

²⁾ Část A přílohy nařízení Rady (EHS) č. 2309/93.

³⁾ Vyhláška č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv.

- Evropského hospodářského prostoru se farmaceutické údaje nepředkládají, je-li současně obsahem návrhu léčebného programu souhrn údajů o přípravku podle písmene e),
- e) předklinické a klinické údaje v rozsahu odpovídajícím souboru informací pro zkoušejícího předkládané při žádosti o povolení klinického hodnocení;²⁾ v případě humánních přípravků registrovaných v zahraničí lze tyto údaje nahradit českým textem souhrnu údajů o přípravku nebo jinou souhrnnou informací pro zdravotnické pracovníky schválenou příslušným orgánem státu, ve kterém je humánní přípravek registrován,
 - f) plán léčebného programu ve struktuře odpovídající protokolu klinického hodnocení,²⁾ obsahující i podmínky použití humánního přípravku, s uvedením doby trvání léčebného programu,
 - g) způsob distribuce a identifikační údaje⁴⁾ osoby zajišťující distribuci humánního přípravku,
 - h) způsob výdeje daného humánního přípravku,
 - i) způsob monitorování a vyhodnocování bezpečnosti a účinnosti přípravku,
 - j) informace pro pacienta v českém jazyce odpovídající přiměřeně informacím určeným subjektům klinického hodnocení, popřípadě příbalové informace humánního přípravku,
 - k) identifikační údaje³⁾ osoby zajišťující kontrolu průběhu léčebného programu a údaje o intervalech provádění kontroly a způsobu její dokumentace,
 - l) informace, zda zahájení léčebného programu je považováno za neodkladné,
 - m) popřípadě doklad o provedení úhrady nákladů posouzení žádosti.

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

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

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

- a) název humánního přípravku, jeho léková forma, kvalitativní a kvantitativní obsah léčivých látek v humánním přípravku, velikost a počet balení, výrobce, popřípadě distributor nebo osoba dovážející přípravek ze třetích zemí,
- b) jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště předkladatele, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firma, popřípadě název, a sídlo, jde-li o právnickou osobu,
- c) cíl léčebného programu a doba platnosti souhlasu.

§ 4

Požadavky na podávané žádosti a dokumentaci

(1) Žádosti a další dokumentace předkládané ústavu, jde-li o humánní přípravky, nebo Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (dále jen „veterinární ústav“), jde-li o veterinární přípravky, musí být provedeny v čitelné podobě strojopisem nebo tiskem. Žádost a dokumentace se předkládají ve dvojím vyhotovení, pokud ve zvláštních případech není s ústavem, jde-li o humánní přípravky, nebo s veterinárním ústavem, jde-li o veterinární přípravky, dohodnuto jinak. Ústav, jde-li o humánní přípravky, nebo veterinární ústav, jde-li o veterinární přípravky, může upustit od požadavku na předložení některých částí dokumentace strojopisem nebo tiskem nebo může vyžádat jejich předložení v elektronické podobě. Předložení žádosti a další dokumentace pouze v elektronické podobě je možné po předchozím odsouhlasení ústavem, jde-li o humánní přípravky, nebo s veterinárním ústavem, jde-li o veterinární přípravky. Při zpracování žádosti a další dokumentace v elektronické podobě se použije elektronický formát podle pokynů příslušného ústavu.

(2) V žádosti se kromě údajů stanovených zákonem uvede

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

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

(4) K žádostem se přikládá doklad o zaplacení

⁴⁾ § 19 až 19b občanského zákoníku.

§ 8 až 12 obchodního zákoníku.

správného poplatku a doklad o provedení úhrady nákladů posouzení žádosti na příslušném formuláři s uvedením údajů umožňujících jednoznačnou identifikaci platby v souladu s pokynem příslušného ústavu. Žádá-li žadatel prominutí úhrady nákladů, popíše skutečnosti, které by takový postup odůvodnily.

(5) Žádost a dokumentace se předkládají v českém, slovenském nebo anglickém jazyce. Návrhy souhrnu údajů o přípravku, údajů uvedených na obalu a příbalové informace se předkládají v českém jazyce a v případě žádosti v písemné podobě se tyto návrhy předkládají rovněž v elektronické podobě. V elektronické podobě se vždy předloží i vyplněný formulář žádosti. Pokud je součástí návrhu údajů uvedených na obalu také příbalová informace, nevyžaduje se předložení samostatného návrhu příbalové informace.

(6) Za případy podle § 26d odst. 1 zákona se považují

a) takové žádosti o registraci nebo žádosti o změnu v označení na obalu přípravku, ve kterých žadatel vyjádří zájem o uvádění údajů na obalu v jiném než českém jazyce a

1. přípravek je určen k léčbě závažných onemocnění a k použití při poskytování zdravotní péče pod dohledem lékaře, včetně léčby pacienta i mimo zdravotnické zařízení, jde-li o humánní přípravek,
2. z četnosti výskytu onemocnění lze odvodit, že počet balení dodávaných do oběhu nepřesáhne 2000 kusů za rok, jde-li o humánní přípravek,
3. veterinární přípravek je určen pro minoritní druhy zvířat nebo pro vzácně se vyskytující onemocnění a jeho dostupnost v České republice je významná s ohledem na ochranu zdraví zvířat, zdraví veřejnosti, ochranu životního prostředí nebo zajištění pohody zvířat,
4. návrh označení na vnějším obalu bude předložen v anglickém, německém nebo slovenském jazyce a
5. není registrován a uváděn do oběhu ekvivalentní přípravek s obalem označeným v českém jazyce,

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

1. jde o přípravek, jehož výdej je rozhodnutím o registraci vázán na lékařský předpis,
2. není registrován a uváděn do oběhu ekvivalentní přípravek s obalem označeným v českém jazyce,
3. počet balení šarže přípravku odpovídá potřebě řešení okamžitého nedostatku přípravku, jehož

označení na obalu je v českém jazyce, v nezbytně nutném rozsahu,

4. nedostupnost přípravku by v případě humánního přípravku měla bezprostředně závažné důsledky pro veřejné zdraví nebo v případě veterinárního přípravku pro zdraví a pohodu zvířat, veřejné zdraví nebo pro životní prostředí,
5. šarže přípravku byla propuštěna na trh ve státě Společenství,
6. označení na obalu je provedeno latinkou a základní údaje, za které se zejména považují název přípravku, síla, léková forma, léčivá látka, držitel rozhodnutí o registraci, způsob uchování a doba použitelnosti, odpovídají podmínkám registrace v České republice a lze je z textu v cizím jazyce odvodit,
7. každé balení je opatřeno schválenou příbalovou informací v českém jazyce, dodávanou spolu s každým jednotlivým balením přípravku. Pokud ve výjimečných případech tato informace nebude vložena do vnějšího obalu, musí být neoddelitelně zevně připevněna, nebo musí být jinak zajištěno, že příslušnou informací obdrží pacient, jde-li o humánní přípravek,
8. na vnějším obalu, popřípadě na vnitřním obalu, jestliže vnější obal neexistuje, jsou vhodným způsobem, zejména prostřednictvím dotisku nebo samolepky doplněny v podobě čárového kódu třináctimístný evropský zbožíový kód (EAN), jde-li o humánní léčivý přípravek, a registrační číslo přípravku v České republice; v případě veterinárních přípravků lze třináctimístný evropský zbožíový kód (EAN) na obalu uvést a
9. grafická úprava obalu je obdobou úpravy obalu uváděného na trh v České republice.

(7) Splnění podmínek podle odstavce 6 písm. a) bodů 2 a 3 dokládá žadatel o registraci nebo o změnu registrace rozvahou o předpokládané roční spotřebě, u registrovaných přípravků spotřebou za předchozí roky. V případě následné vyšší spotřeby humánního přípravku než 2000 kusů za rok předloží držitel rozhodnutí o registraci žádost o změnu registrace za účelem označení na obalu v českém jazyce. Změny registrace podle odstavce 6 se považují za změny v označení na obalu přípravku nesouvisející se souhrnem údajů o přípravku podle § 26c odst. 7 zákona. Splnění podmínek podle odstavce 6 písm. a) bodů 1, 4 a 5 a splnění podmínek podle odstavce 6 písm. b) doloží žadatel v žádosti a jejích přílohách.

(8) Upřesnění postupů charakteristických pro jednotlivé typy žádostí nebo oznámení a potřebných podkladů, včetně formulářů, se zveřejňují ve Věstníku Státního ústavu pro kontrolu léčiv a na jeho stránce v síti Internet a jsou k dispozici na vyžádání v ústavu, jde-li o humánní přípravky, nebo ve Věstníku Ústavu

pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv a na jeho stránce v síti Internet a jsou k dispozici na vyžádání ve veterinárním ústavu, jde-li o veterinární přípravky.

§ 5

Typy žádostí o registraci přípravku

V rámci registračního řízení se podávají tyto typy žádostí:

- a) žádost, která je doložena dokumentací v celém rozsahu požadavků podle § 24 odst. 5 zákona a příloh č. 1 až 5, (dále jen „samostatná žádost“); do tohoto typu žádostí patří i žádosti o registraci další lékové formy, další síly nebo další cesty podání přípravku již registrovaného na základě samostatné žádosti, případně další žádosti o registraci, je-li žádáno o změnu podle § 8 odst. 8 významně měnící existující registraci přípravku registrovaného na základě samostatné žádosti; samostatnou žádostí je i žádost o registraci přípravku založená na dobře zavedeném léčebném použití léčivých látek v přípravku obsažených podle § 24 odst. 6 písm. b) zákona (dále jen „literární žádost“),
- b) žádost s využitím odkazu na výsledky farmakologických a toxikologických zkoušek a výsledky klinických hodnocení již předložené v rámci jiného registračního řízení jiným držitelem rozhodnutí o registraci za předpokladu, že jde o přípravky v zásadě podobné [§ 1 písm. f)], v souladu s § 24 odst. 6 písm. a) nebo c) a odst. 7 zákona (dále jen „žádost s odkazem“); v případě využití ustanovení § 24 odst. 6 písm. c) zákona musí doba v tomto ustanovení zákona stanovená uplynout nejpozději ke dni podání žádosti,
- c) žádost o zjednodušený postup registrace homeopatického přípravku, v rámci kterého se nevyžaduje důkaz léčebné účinnosti (dále jen „žádost o zjednodušenou registraci homeopatického přípravku“) podle § 24a a 24b zákona; tuto žádost však v případě humánních přípravků nelze podat pro nosoda [§ 1 písm. j)] ani pro takové přípravky, v nichž je obsah
 1. základní tinktury vyšší než ředění 1 : 10 000,
 2. základních látek vyšší než ředění 1 : 100 000, nebo
 3. léčivé látky vyšší než jedna setina nejmenší terapeutické dávky.

§ 6

Dokumentace předkládaná s žádostí o registraci humánních přípravků

(1) Obsah a členění údajů a dokumentace předkládaných s žádostí o registraci humánního přípravku jsou uvedeny v přílohách č. 1, 3 až 5. Tyto přílohy se použijí i při předkládání údajů a dokumentace pro

účely postupu vzájemného uznávání (§ 27 odst. 1 zákona), pokud je Česká republika referenčním členským státem. Rozsah dokumentace předkládané s žádostí odpovídá poznatkům o humánním přípravku, jeho povaze, léčebnému prospěchu, který přináší, a rizikům spojeným s jeho použitím.

(2) Žádost o registraci humánního přípravku musí obsahovat veškeré informace týkající se hodnocení humánního přípravku bez ohledu na to, zda jsou pro humánní přípravek příznivé nebo nepříznivé. Zejména musí být uvedeny všechny významné podrobnosti o jakékoli neúplné nebo přerušené farmakologicko-toxikologické zkoušce nebo klinickém hodnocení, které se týká humánního přípravku, i o dokončeném klinickém hodnocení, které se týká léčebných indikací neuvedených v žádosti.

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

(4) Samostatná žádost se dokládá úplnou dokumentací, kterou stanovuje příloha č. 1. V případě literární žádosti se při dokládání dobře zavedeného léčebného použití použijí pravidla stanovená v příloze č. 1 části II bodu 1. K žádosti se přiloží i příslušná odborná literatura.

(5) U žádostí s odkazem se předkládají údaje podle přílohy č. 1, a to části I modulů 1 a 3, souhrn o jakosti z modulu 2 a příslušné části ostatních modulů, dokládající a odůvodňující zásadní podobnost. Dále se v případě potřeby předloží dokumentace nezbytná pro posouzení těch aspektů bezpečnosti a účinnosti humánního přípravku, které nejsou obsaženy v dokumentaci, na niž je odkazováno; zásadní podobnost humánního přípravku, o jehož registraci je žádáno, vzhledem k humánnímu přípravku, na nějž je odkazováno, je třeba doložit například průkazem bioekvivalence nebo farmakodynamické nebo terapeutické ekvivalence. V případě žádostí s odkazem navrhovaný souhrn údajů o přípravku odpovídá aktuálnímu souhrnu údajů o přípravku, na nějž je odkazováno. Předloží se jak konečná podoba návrhu souhrnu údajů o přípravku, tak text se zvýrazněnými změnami proti aktuálnímu souhrnu údajů o přípravku, na nějž je odkazováno, a to v písemné i elektronické podobě. Každá odchylka navrhovaného souhrnu údajů o přípravku od aktuálního souhrnu údajů o přípravku se zdůvodní. V případě žádosti předkládané se souhlasem původního držitele se tento souhlas doloží prohlášením s úředně ověřeným podpisem.

(6) S žádostí o zjednodušenou registraci humánního homeopatického přípravku se nepředkládají sou-

hrn údajů o přípravku, klinický souhrn a klinický přehled z modulu 2 a modul 5 podle části I přílohy č. 1. Pokud jde o moduly 3 a 4, předkládají se údaje podle části III bodu 3 přílohy č. 1.

(7) Mezi vyhrazená léčiva lze zařadit

- a) léčivé čaje a léčivé čajové směsi s výjimkou léčivých čajů a léčivých čajových směsí obsahujících silně nebo velmi silně účinnou látku,
- b) multivitaminové humánní přípravky, pokud jejich doporučená denní dávka neobsahuje více než 3333 jednotek vitamínu A nebo více než 400 jednotek vitamínu D; součástí takových humánních přípravků mohou být i minerální látky,
- c) adsorpční antiidiarrhoika obsahující aktivní uhlí, pokud jedno balení humánního přípravku obsahuje nejvíce 20 jednotek lékové formy,
- d) antiemetika obsahující teoklan moxastinia v nejvyšším množství 25 miligramů v jednotce lékové formy a pokud jedno balení humánního přípravku obsahuje nejvíce 20 jednotek lékové formy,
- e) humánní přípravky obsahující paracetamol v nejvyšším množství 500 miligramů v jednotce lékové formy a pokud jedno balení humánního přípravku obsahuje nejvíce 12 jednotek lékové formy,
- f) humánní přípravky obsahující ibuprofen v nejvyšším množství 200 miligramů v jednotce lékové formy a pokud jedno balení humánního přípravku obsahuje nejvíce 20 jednotek lékové formy,
- g) humánní přípravky určené pro povrchovou dezinfekci drobných poranění kůže a dezinfekční humánní přípravky určené pro zevní použití,
- h) humánní přípravky v lékové formě náplastí obsahujících derivační léčivé látky s místním působením,
- i) humánní přípravky k odvykání kouření obsahující nikotin.

(8) Uvedení symbolu ® jako označení ochranné známky je údajem, jehož oprávněnost není ústavem ověřována (§ 26 odst. 13 zákona). Při posuzování zaměnitelnosti názvů podle § 25 odst. 7 písm. a) bodu 6 zákona se zohlední zejména, zda název v tištěné, rukopisné nebo vyslovené podobě není zaměnitelný s názvem jiného humánního přípravku. Při posuzování se přihlídnou k pravděpodobnosti záměny při běžném zacházení s humánním přípravkem a důsledkům možné záměny na zdraví pacientů.

(9) Je-li v rámci žádosti navrhován výdej humánního přípravku bez lékařského předpisu, popřípadě zařazení mezi vyhrazená léčiva, předkládá se kromě dokumentace uvedené v odstavci 4, 5 nebo 6 též dokumentace uvedená v příloze č. 6. Pokud humánní přípravek může představovat v případě, že je použit bez dohledu lékaře, zvýšené riziko poškození zdraví nebo je možnost jeho častého nesprávného používání nebo zneužívání, a v důsledku toho může docházet k poško-

zení zdraví, určí se výdej humánního přípravku tak, že výdej bez lékařského předpisu se nepřipouští.

(10) S žádostí o registraci, popřípadě před vydáním rozhodnutí o registraci se předkládají vzory všech vnitřních a vnějších obalů, ve kterých má být humánní přípravek uváděn na trh (mock-up), a jeden vzorek humánního přípravku od každého druhu vnitřního obalu; předložen může být i vzorek humánního přípravku z vývojových šarží, jehož vlastnosti odpovídají vlastnostem humánního přípravku, který je předmětem žádosti. V odůvodněných případech může ústav od požadavku na předložení vzorku upustit.

§ 7

Dokumentace předkládaná s žádostí o registraci veterinárních přípravků

(1) S žádostí o registraci veterinárního přípravku se předkládají údaje a dokumentace, jejíž obsah a členění jsou uvedeny v přílohách č. 2 až 5. Tyto přílohy se použijí i při předkládání údajů a dokumentace pro účely postupu vzájemného uznávání (§ 27 odst. 1 zákona), pokud je Česká republika referenčním členským státem.

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

(3) Žádost musí obsahovat veškeré informace týkající se hodnocení daného veterinárního přípravku, ať jsou pro veterinární přípravek příznivé nebo nepříznivé. Zejména musí být uvedeny všechny důležité podrobnosti o jakémkoliv neúplné nebo přerušené zkoušce nebo hodnocení, které se týkají veterinárního přípravku. Mimo to musí být po vydání rozhodnutí o registraci předloženy veterinárnímu ústavu bezodkladně veškeré informace neuvedené v původní žádosti, které mají význam pro hodnocení poměru prospěšnosti a rizika.

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

(5) U žádostí s odkazem se nepředkládají zprávy sestavené odborníky podle § 24 odst. 12 zákona pro ty části dokumentace, pro které je využito odkazu na výsledky farmakologických a toxikologických zkoušek a výsledky klinických hodnocení již předložené v rámci jiného registračního řízení jiným držitelem rozhodnutí o registraci. V případě potřeby se u žádostí s odkazem dále předloží dokumentace nezbytná pro posouzení těch aspektů bezpečnosti a účinnosti veterinárního přípravku, které nejsou obsaženy v dokumentaci, na niž je

odkazováno; zásadní podobnost veterinárního přípravku, o jehož registraci je žádáno, vzhledem k veterinárnímu přípravku, na nějž je odkazováno, je třeba doložit například průkazem bioekvivalence nebo farmaceutické, farmakodynamické nebo terapeutické ekvivalence. U žádosti s odkazem navrhovaný souhrn údajů o přípravku odpovídá obvykle aktuálnímu souhrnu údajů o přípravku, na nějž je odkazováno; existují-li však v navrhovaném textu odchylky, vyznačí se v návrhu a zdůvodní. U žádosti předkládané se souhlasem původního držitele se tento souhlas doloží.

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

(7) Uvedení symbolu ® jako označení ochranné známky je údajem, jehož oprávněnost není veterinárním ústavem ověřována (§ 26 odst. 13 zákona). Při posuzování zaměnitelnosti názvů podle § 25 odst. 7 písm. a) bodu 6 zákona se zohlední zejména, zda název v tištěné, rukopisné nebo vyslovené podobě není zaměnitelný s názvem jiného veterinárního přípravku. Při posuzování se přihledne k pravděpodobnosti vzniku rizika pro veřejné zdraví, zdraví zvířat nebo pro životní prostředí.

(8) S žádostí o registraci, popřípadě před vydáním rozhodnutí o registraci se předkládá jeden vzorek přípravku od každého druhu vnitřního obalu nebo po dohodě s veterinárním ústavem vzory všech vnitřních a vnějších obalů, ve kterých má být veterinární přípravek uváděn na trh (mock-up); předložen může být i vzorek veterinárního přípravku z vývojových šarží, jehož vlastnosti odpovídají vlastnostem veterinárního přípravku, který je předmětem žádosti. V odůvodněných případech může veterinární ústav od požadavku na předložení vzorku upustit.

§ 8

Změny registrace

(1) Změna registrace se provede v případě

- a) změn administrativní povahy (typ I), které lze považovat za schválené podle podmínek stanovených v § 26a odst. 2 zákona a které jsou vymezeny v příloze č. 7, nebo
- b) změn (typ II), které nejsou uvedeny v odstavci 8.

(2) Žádost o schválení změny oproti dokumentaci předložené v rámci registračního řízení podává, včetně odůvodnění změny, držitel rozhodnutí o registraci. S každou žádostí o schválení změny registrace se před-

kládá návrh upravených příslušných částí registrační dokumentace dotčených navrhovanou změnou, včetně návrhů údajů na obalech, příbalové informace a souhrnu údajů o přípravku, pokud se v nich navrhovaná změna projeví. Všechny navrhované změny se v těchto návrzích vyznačí ve vztahu k původnímu znění.

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

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

(5) V případě změny výrobního procesu nebílkovinné složky související s následným začleněním biotechnologického kroku lze využít změnu typu I č. 15, popřípadě č. 21 podle přílohy č. 7. Touto specifickou změnou nejsou dotčeny ostatní změny vyjmenované v příloze č. 7, které mohou být použity v této zvláštní souvislosti. Při začlenění bílkovinné složky získané biotechnologickým procesem uvedeným v předpisu Společenství upravujícím postupy Společenství pro registraci a dozor nad léčivými přípravky¹⁾ do přípravku se postupuje podle tohoto předpisu Společenství. U specifických skupin produktů, kterými jsou

- a) potraviny a složky potravin spadající do působnosti předpisu Společenství týkajícího se nových potravin a nových složek potravin,⁵⁾
- b) barviva pro použití v potravinách,
- c) potravinářské přídatné látky,
- d) extrakční rozpouštědla,
- e) potraviny nebo potravinové složky, které byly získány výrobním procesem se zavedením biotechnologického kroku,

není třeba oznámit změnu výrobního procesu jako změnu registrace za předpokladu, že jsou dodrženy právní předpisy Společenství použitelné pro tyto skupiny.⁶⁾

⁵⁾ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 258/97, které se týká nových potravin a nových složek potravin.

⁶⁾ Například nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 258/97.

(6) V případě žádosti o změnu způsobu výdeje přípravku z výdeje vázaného na lékařský předpis na výdej bez lékařského předpisu nebo zařazení mezi vyhrazená léčiva musí předložená dokumentace splňovat požadavky uvedené v příloze č. 6.

(7) V žádosti o schválení změny registrace přípravku držitel rozhodnutí o registraci uvede den, od kterého se zamýšlí do oběhu uvádět pouze přípravek s uskutečněnou změnou.

(8) O změnu registrace nelze požádat, mění-li se významně povaha, vlastnosti nebo způsob použití přípravku (§ 26 odst. 2 zákona); v takovém případě podává žadatel novou žádost o registraci. Jde o tyto případy:

- a) přidání nebo vypuštění jedné nebo více léčivých látek, včetně antigenních složek vakcín,
- b) nahrazení léčivé látky její odlišnou solí, komplexem nebo derivátem se stejnou léčivou složkou, odlišným isomerem, odlišnou směsí isomerů nebo nahrazení směsi izolovaným isomerem (např. racemát jedním enantiomerem),
- c) nahrazení biologické látky nebo biotechnologického produktu jinou mírně odlišnou molekulovou strukturou; modifikace vektoru použitého při výrobě antigenu nebo zdroje surovin, včetně nové buněčné banky základních buněk z jiného zdroje,
- d) radionuklid včleněný novým způsobem do molekuly nebo nový nosič,
- e) změna extrakčního rozpouštědla nebo poměru rostlinné látky a rostlinného přípravku,
- f) změna farmakokinetických vlastností včetně změny biologické dostupnosti, která má za následek ztrátu terapeutické ekvivalence s původním přípravkem, například změna rychlosti uvolňování léčivé látky,
- g) změna nebo přidání nové síly, popřípadě aktivity,
- h) změna nebo přidání nové cesty podání; při parenterálním podání je nutné rozlišovat mezi intraarteriální, intravenózní, intramuskulární, subkutánní a dalšími cestami; při podání drůbeží se cesty respiratorní, perorální a okulární (formou aerosolu) používané pro vakcinaci považují za ekvivalentní,
- i) změna lékové formy nebo nová léková forma přípravku,
- j) přidání nebo změna cílového druhu zvířat, jde-li o veterinární přípravek určený k podávání zvířatům, od kterých jsou získávány potraviny určené k výživě člověka,
- k) zkrácení ochranné lhůty, jde-li o veterinární přípravek určený k podávání zvířatům, od kterých jsou získávány potraviny určené k výživě člověka.

(9) V případech změn typu I, bez ohledu na typ přípravku, mohou ústav nebo veterinární ústav vydat

sdělení o schválení změny. Jde-li o změnu typu I uvedenou v § 10 odst. 1 větě druhé, vydá ústav nebo veterinární ústav takové sdělení vždy, a to nejpozději do 15 dnů ode dne, kdy změnu lze považovat za schválenou.

(10) V případě změny v označení na obalu přípravku nebo změny v příbalové informaci, které nesouvisí se souhrnem údajů o přípravku, podle § 26c odst. 7 zákona se společně s ohlášením takové změny předloží odůvodnění změny a návrhy označení na obalu přípravku nebo příbalové informace.

§ 9

Převod registrace

Žádost o převod registrace na jinou právnickou nebo fyzickou osobu, kterou předkládá držitel rozhodnutí o registraci, obsahuje kromě náležitostí vyžadovaných zákonem následující údaje a dokumentaci:

- a) název přípravku, kterého se převod registrace týká, jeho lékovou formu, sílu, registrační číslo a datum vydání rozhodnutí o registraci,
- b) jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště dosavadního držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firma, popřípadě název, a sídlo, jde-li o právnickou osobu, a jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště osoby, na kterou má být rozhodnutí převedeno, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firma, popřípadě název, a sídlo, jde-li o právnickou osobu, a návrh data, ke kterému se má převod registrace uskutečnit,
- c) prohlášení držitele rozhodnutí o registraci a osoby, na kterou má být rozhodnutí převedeno, a to s úředně ověřenými podpisy, že úplná a aktualizovaná dokumentace týkající se přípravku nebo kopie této dokumentace byla zpřístupněna nebo předána osobě, na kterou má být rozhodnutí převedeno, přičemž tato dokumentace odpovídá dokumentaci předložené ústavu nebo veterinárnímu ústavu v rámci registračního řízení, popřípadě řízení o změnách registrace,
- d) dokumenty předložené podle § 26b odst. 1 zákona osobou, na kterou má být rozhodnutí převedeno, obsahují zejména
 1. jméno, popřípadě jména, příjmení, kontaktní adresu, telefonické a elektronické spojení kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci podle § 52a odst. 1 nebo § 52e odst. 1 zákona,
 2. pokud jde o humánní přípravky, adresu veřejně přístupné odborné informační služby o přípravcích podle § 26 odst. 9 písm. g) bodu 1 zákona, včetně kontaktních údajů,
- e) návrhy souhrnu údajů o přípravku, označení na obalech a příbalové informace, ve kterých je uvedeno jméno nebo název osoby, na kterou má být

rozhodnutí převedeno, přičemž tyto návrhy musí být kromě administrativních údajů obsahově totožné se schváleným souhrnem údajů o přípravku, označením na obalu a příbalovou informací daného přípravku,

- f) plán převodu povinností v oblasti farmakovigilance (§ 52 až 52g zákona) z dosavadního držitele rozhodnutí o registraci na osobu, na kterou má být rozhodnutí převedeno, zejména formalizovaný způsob předávání hlášení o nežádoucích účincích v období, kdy jsou na trhu přípravky se starými kontaktními údaji, a plán zajištění kontinuity přehodnocování poměru prospěchu a rizik, zejména způsob převodu údajů o farmakovigilanci a dalších relevantních informací.

§ 10

(1) Je-li rozhodnutí o registraci přípravku vydáno pro více variant přípravku, přidělí se držiteli rozhodnutí o registraci kód (§ 26 odst. 7 zákona) pro každou velikost balení nebo druh obalu, přichází-li to v úvahu. Kód se přidělí též v případě změn typu I uvedených v příloze č. 7, a to pod body 2 a 41, případně při převodu registrace podle § 9.

(2) Po nabytí právní moci rozhodnutí o registraci nebo po provedení takové změny, která se projevila změnou vzhledu přípravku nebo jeho obalu, se před uvedením přípravku do oběhu předloží ústavu, jde-li o humánní přípravky, nebo veterinárnímu ústavu, jde-li o veterinární přípravky, jeden vzorek balení přípravku. V odůvodněných případech může příslušný ústav od tohoto požadavku upustit.

(3) Ústav nebo veterinární ústav posuzuje údaje předložené v rámci plnění podmínek podle § 26 odst. 6 písm. a) zákona a na základě tohoto posouzení přehodnocuje, zda prospěch z použití přípravku za podmínek vymezených souhrnem údajů o přípravku nadále převyšuje rizika spojená s jeho použitím.

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

- a) zabránění utrpení zvířat,
- b) vzácný výskyt indikací, pro které je veterinární přípravek určen,
- c) nutnost přijetí efektivních veterinárních opatření k ochraně před nákazami, nebo
- d) aktuální stav vědeckého poznání,

není schopen před ukončením registračního řízení veterinárního přípravku předložit úplné údaje týkající se jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti veterinárního přípravku, může být registrace udělena podle § 26 odst. 6 písm. a) zákona.

§ 11

Prodloužení registrace

K žádosti o prodloužení registrace přípravku předkládá držitel rozhodnutí o registraci

- a) doklady o dodržování podmínek správné výrobní praxe při výrobě přípravku, přičemž tyto doklady nesmí být starší tří let,
- b) prohlášení klinického experta, které zohlední současný poměr terapeutického prospěchu přípravku a rizika z jeho používání, včetně zhodnocení důsledků způsobu výdeje; toto prohlášení expert učiní na základě informací obsažených v periodicky aktualizovaných zprávách o bezpečnosti přípravku a jakýchkoli veřejně dostupných údajů; prohlášení klinického experta obsahuje jednoznačné vyjádření k tomu, zda může být registrace přípravku prodloužena, popřípadě za jakých podmínek, včetně zdůvodnění; jestliže tato podmínka spočívá v provedení změny v souhrnu údajů o přípravku směřující k zajištění příznivého poměru prospěchu přípravku a rizika z jeho používání, lze takovou změnu uskutečnit v rámci prodloužení registrace, aniž by byla předkládána samostatná žádost o změnu registrace,
- c) návrh textu souhrnu údajů o přípravku jak v konečné podobě, tak text se zvýrazněnými případnými změnami proti schválené verzi, a souhrny údajů o přípravku schválené zahraničními kontrolními úřady; v rámci prodloužení registrace jsou kromě změn souhrnu údajů o přípravku podle písmene b) přípustné pouze textové úpravy souhrnu údajů o přípravku bez obsahových změn,
- d) návrh textu příbalové informace jak v konečné podobě, tak text se zvýrazněnými případnými změnami proti schválené verzi, případně návrh údajů uváděných na obalech,
- e) periodicky aktualizovanou zprávu o bezpečnosti přípravku, případně doplňující zprávu podle § 13 tak, aby v návaznosti na již předložené periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti humánního přípravku bylo pokryto celé období od vydání rozhodnutí o registraci nebo posledního prodloužení registrace, jde-li o humánní přípravek, nebo předkládá dokumenty v souladu s pokynem veterinárního ústavu, jde-li o veterinární přípravek. Pokud toto období je pokryto více periodicky aktualizovanými zprávami o bezpečnosti humánního přípravku a případně i doplňující zprávou, ústav může dále požadovat předložení souhrnné překlenující zprávy za toto období,
- f) jeden vzorek přípravku v každém schváleném druhu vnitřního obalu; v odůvodněných případech může ústav, jde-li o humánní přípravek, nebo veterinární ústav, jde-li o veterinární přípravek, od tohoto požadavku upustit. Předkládá se vzorek přípravku, který je uváděn do oběhu v České re-

publice. Není-li přípravek v České republice do oběhu uváděn, předloží se údaje uváděné na obalu podle přílohy č. 5.

§ 12

Souběžný dovoz

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

- a) obchodní firma, nebo název, a sídlo žadatele, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, nebo jména, příjmení a bydliště, jde-li o fyzickou osobu,
- b) číslo jednací a datum vydání povolení k distribuci, jehož je žadatel držitelem, v případě, že povolení k distribuci bylo vydáno příslušným orgánem jiného členského státu Společenství, předloží se kopie tohoto povolení,
- c) způsob, jakým bude sledováno případné zastavení výdeje nebo uvádění na trh, změny v registraci, pozastavení nebo zrušení registrace referenčního přípravku v České republice a dováženého přípravku v příslušném členském státě Společenství,
- d) způsob, jakým bude zajištěna farmakovigilance.

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

(3) Na vnějším obalu přípravku, který je předmětem souběžného dovozu, popřípadě na jeho vnitřním obalu, jestliže je to potřebné, se vhodným způsobem, zejména prostřednictvím dotisku nebo samolepky, uvedou základní údaje odpovídající podmínkám registrace přípravku v České republice, které nelze z textu v cizím jazyce snadno odvodit, a všechny údaje, které nejsou uvedeny latinkou. Za základní údaje se zejména považují název přípravku, síla, léková forma, léčivá látka, držitel rozhodnutí o registraci, způsob uchování a doba použitelnosti. Doplní se v podobě čárového kódu třináctimístný evropský zbožíový kód (EAN) odlišný od kódu referenčního přípravku, jde-li o humánní přípravky, registrační číslo referenčního přípravku v České republice doplněné jednoznačnou identifikací uvedenou v povolení souběžného dovozu a držitel povolení souběžného dovozu. Na vnějším obalu veterinárních přípravků lze doplnit evropský zbožíový kód (EAN).

(4) Dochází-li u dováženého přípravku k přeba-

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

§ 13

Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti humánního přípravku

(1) Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti humánního přípravku podle § 52b odst. 6 zákona předkládané ústavu mají obsah a členění uvedené v příloze č. 8.

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

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

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

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

§ 14

Oznamování nežádoucích účinků humánního přípravku

(1) Oznámení podezření nebo výskytu nežádoucího účinku humánního přípravku osobami, které jsou povinny podat toto oznámení podle zákona, obsahuje

- a) údaje o léčené osobě, a to její iniciály, datum na-

rození, věk a pohlaví, přičemž postačí sdělení alespoň jednoho z těchto údajů,

- b) identifikační údaje³⁾ oznamovatele,
- c) popis nežádoucího účinku,
- d) název humánního přípravku nebo léčivé látky podané léčené osobě, popřípadě další údaje umožňující jejich identifikaci, podanou dávku a způsob podání.

(2) K oznamování se používá formulář, který ústav zveřejní ve svém informačním prostředí; oznámení však lze podat i jiným prokazatelným způsobem za předpokladu, že obsahuje údaje podle odstavce 1.

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

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

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

(6) Doplňování informací k oznámení nežádoucích účinků zajišťuje ústav nebo držitel rozhodnutí o registraci podle toho, který z nich oznámení obdržel první. V případě časové shody obdržení hlášení tak učiní po vzájemné dohodě.

(7) Povinnost podle § 52c odst. 2 zákona lze vykonat také prostřednictvím počítačové sítě vytvořené Evropskou agenturou pro hodnocení léčivých přípravků (dále jen „agentura“) podle § 52c odst. 1 zákona. Přijetím potvrzující zprávy prostřednictvím uvedené počítačové sítě o doručení hlášení držiteli rozhodnutí o registraci se považuje tato povinnost za splněnou.

§ 15

Způsob a rozsah oznámení o použití neregistrovaného humánního přípravku

(1) Oznámení o použití neregistrovaného humánního přípravku podává ošetřující lékař písemně nebo

v elektronické podobě na adresu ústavu neprodleně, nejpozději však do 7 dnů od předepsání nebo použití humánního přípravku.

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

- a) název humánního přípravku, kvalitativní a kvantitativní obsah léčivých látek v humánním přípravku, jeho lékovou formu a velikost balení,
- b) identifikaci výrobce humánního přípravku s uvedením země výroby nebo identifikaci osoby odpovědné za uvedení humánního přípravku na trh v jiné zemi než v České republice s uvedením této země,
- c) identifikaci provozovatele, který humánní přípravek dodal,
- d) adresu zdravotnického zařízení, ve kterém byl humánní přípravek předepsán nebo použit, a jméno, popřípadě jména, a příjmení lékaře, který humánní přípravek předepsal nebo použil,
- e) identifikaci pacienta, pro kterého byl humánní přípravek určen, přičemž postačují iniciály, datum narození a pohlaví,
- f) onemocnění, pro jehož léčbu byl humánní přípravek předepsán nebo použit,
- g) předpokládaný počet balení použitý pro léčbu onemocnění daného pacienta,
- h) informaci o tom, zda ošetřující lékař poskytne údaje o výsledcích použití humánního přípravku u daného pacienta osobám uvedeným pod písmenem b) nebo jejich zástupcům.

§ 16

Zrušovací ustanovení

Zrušují se:

1. vyhláška č. 473/2000 Sb., kterou se stanoví podrobnosti o registraci, jejích změnách, prodloužení, určování způsobu výdeje léčivého přípravku, o způsobu oznamování a vyhodnocování nežádoucích účinků léčivého přípravku a způsob a rozsah oznámení o použití neregistrovaného léčivého přípravku,
2. vyhláška č. 302/2003 Sb., kterou se mění vyhláška č. 473/2000 Sb.

§ 17

Účinnost

Tato vyhláška nabývá účinnosti dnem jejího vyhlášení.

Ministr zdravotnictví:

MUDr. Kubinyi, Ph.D. v. r.

Ministr zemědělství:

Ing. Palas v. r.

Obsah a členění úplné registrační dokumentace v případě humánního přípravku

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

ČÁST I

STANDARDIZOVANÉ POŽADAVKY NA REGISTRAČNÍ DOKUMENTACI

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVNÍ INFORMACE

1.1 Obsah

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

1.2 Formulář žádosti

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

K administrativním údajům se připojí kopie povolení výroby společně se seznamem zemí, ve kterých byla udělena registrace, včetně uvedení roku registrace a registrovaného názvu, je-li přípravek registrován v členském státě Společenství, uvede se i právní základ registrace a typ procedury, kterou byla registrace udělena, a připojí se kopie všech souhrnů údajů o přípravku, jak byly schváleny členskými státy. Dále se uvede seznam zemí, ve kterých je o registraci zažádáno či kde byla žádost o registraci vzata žadatelem zpět nebo registrace zamítnuta, zrušena nebo pozastavena, včetně sdělení důvodů; je-li o registraci zažádáno v členském státě Společenství, uvede se i právní základ registrace a typ procedury, o kterou je žádáno.

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

1.4 Informace o odbornících

Podle § 24 odst. 11 a 12 zákona musí odborníci předložit v podrobných zprávách své komentáře k dokumentům a údajům, které tvoří registrační dokumentaci, a zejména k modulům 3, 4 a 5 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentace, neklinická dokumentace a klinická dokumentace). Je požadováno, aby odborníci kriticky zhodnotili jakost přípravku a šetření provedená na zvířatech a lidech a ozřejmili veškeré údaje důležité pro hodnocení. Tyto požadavky se splní předložením celkového souhrnu o jakosti, neklinického přehledu (údaje ze studií prováděných na zvířatech) a klinického přehledu, které jsou obsaženy v modulu 2 registrační dokumentace. V modulu 1 se předloží prohlášení podepsané odborníky společně se stručnou informací o jejich vzdělání, výcviku a profesní zkušenosti. Uvede se profesní vztah odborníka k žadateli.

1.5 Specifické požadavky pro různé typy žádostí

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

1.6 Hodnocení rizik pro životní prostředí

Žádosti o registraci obsahují, pokud je to potřebné, přehled hodnocení rizik, v němž jsou posouzena možná rizika pro životní prostředí vyplývající z použití a/nebo likvidace přípravku a je navrženo vhodné označení na obalu. Uvede se riziko pro životní prostředí spojené s uvolněním přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy nebo z nich sestávajících (§ 25 odst. 8 zákona). Informace týkající se rizika pro životní prostředí se uvedou jako příloha k modulu 1. Informace se předloží v souladu s ustanoveními zvláštního právního předpisu.⁷⁾ Informace zahrnuje:

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

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

2. MODUL 2: SOUHRNY

Cílem tohoto modulu je shrnout chemické, farmaceutické a biologické údaje, neklinické údaje a klinické údaje předložené v modulech 3, 4 a 5 registrační dokumentace a poskytnout zprávy a přehledy sestavené odborníky podle § 24 odst. 11 a 12 zákona. V přehledech a souhrnech sestavených odborníky se zejména uvede, zda přípravek odpovídá uvedenému složení, zdůvodnění kontrolních metod použitých výrobcem, toxicita přípravku, pozorované farmakologické vlastnosti, zda byly zjištěny u osob léčených přípravkem účinky odpovídající údajům uvedeným žadatelem v dokumentaci, zda léčené osoby přípravek dobře snášejí, jaké dávkování je doporučeno a jaké jsou případné kontraindikace a nežádoucí účinky. V případě potřeby se uvedou důvody pro využití bibliografických podkladů podle § 24 odst. 6 písm. b) zákona.

Uvedou se a rozeberou se kritické body. Předloží se věcné souhrny, včetně tabulkového zpracování. Tyto zprávy musí obsahovat křížové odkazy na tabulky nebo na informace

⁷⁾ Zákon č. 153/2000 Sb., o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a produkty a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění zákona č. 219/2003 Sb.

obsažené v hlavní dokumentaci předložené v modulu 3 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentace), v modulu 4 (neklinická dokumentace) a v modulu 5 (klinická dokumentace). Informace obsažené v modulu 2 se předloží podle formátu, obsahu a systému číslování, které jsou podrobně propracovány v pokynech Evropské komise (dále jen „Komise“). Přehledy a souhrny se předloží v souladu se zásadami a požadavky stanovenými touto vyhláškou.

2.1 Celkový obsah

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

2.2 Úvod

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

2.3 Celkový souhrn o jakosti

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

2.4 Neklinický přehled

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

2.5 Klinický přehled

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

2.6 Neklinický souhrn

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

- úvod,
- farmakologie: písemný souhrn,

- farmakologie: tabulkový souhrn,
- farmakokinetika: písemný souhrn,
- farmakokinetika: tabulkový souhrn,
- toxikologie: písemný souhrn,
- toxikologie: tabulkový souhrn.

2.7 Klinický souhrn

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

- souhrn biofarmaceutických studií a použitých analytických metod,
- souhrn studií klinické farmakologie,
- souhrn klinické účinnosti,
- souhrn klinické bezpečnosti,
- přehledy k jednotlivým studiím.

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

3.1 Formát a úprava

Modul 3 má tuto obecnou strukturu:

- obsah
- soubor údajů
 - *léčivá látka*
 - o b e c n é i n f o r m a c e
 - názvosloví
 - struktura
 - obecné vlastnosti
 - v ý r o b a
 - výrobce či výrobci
 - popis výrobního procesu a jeho kontrol
 - kontrola materiálů
 - kontrola kritických kroků a meziproductů
 - validace a/nebo hodnocení procesu
 - vývoj výrobního procesu
 - c h a r a k t e r i z a c e
 - objasnění struktury a dalších vlastností
 - nečistoty
 - k o n t r o l a l é č i v é l á t k y
 - specifikace
 - analytické metody
 - validace analytických metod
 - analýzy šarží
 - odůvodnění specifikace
 - r e f e r e n č n í s t a n d a r d y n e b o m a t e r i á l y

- vnitřní obal a systém jeho uzavření
- stabilita
 - souhrn a závěry o stabilitě
 - protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability pro poregistrační období
 - údaje o stabilitě
- *konečný přípravek*
- popis a složení přípravku
- farmaceutický vývoj
 - složky přípravku
 - léčivá látka
 - pomocné látky
 - přípravek
 - vývoj složení
 - nadsazení
 - fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti
 - vývoj výrobního procesu
 - vnitřní obal a systém jeho uzavření
 - mikrobiologické vlastnosti
 - kompatibilita
- v ý r o b a
 - výrobce či výrobci
 - složení šarže
 - popis výrobního procesu a jeho kontrol
 - kontrola kritických kroků a meziproduktů
 - validace a/nebo hodnocení procesu
- k o n t r o l a p o m o c n ý c h l á t e k
 - specifikace
 - analytické metody
 - validace analytických metod
 - odůvodnění specifikace
 - pomocné látky lidského nebo zvířecího původu
 - nové pomocné látky
- k o n t r o l a k o n e č n é h o p ř í p r a v k u
 - specifikace
 - analytické metody
 - validace analytických metod
 - analýzy šarží
 - charakterizace nečistot
 - odůvodnění specifikace
- referenční standardy nebo materiály
- vnitřní obal a systém jeho uzavření
- stabilita
 - souhrn a závěry o stabilitě
 - protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability pro poregistrační období
 - údaje o stabilitě
- *přílohy*

- výrobní zařízení a vybavení (pouze pro biologické léčivé přípravky)
- hodnocení bezpečnosti cizích agens
- pomocné látky
- *doplňující informace ve Společenství*
 - schéma validace procesu pro přípravek
 - zdravotnický prostředek
 - certifikát či certifikáty shody
 - přípravky obsahující nebo využívající ve výrobní procesu materiály zvířecího a/nebo lidského původu (TSE procedura)
- odkazy na literaturu

3.2 Obsah: základní zásady a požadavky

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

předloží v příslušném oddíle tohoto modulu. Uvedené certifikáty shody s monografií Evropského lékopisu platí jako náhrada příslušných údajů odpovídajícího oddílu popsaných v tomto modulu. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že výrobní proces nebyl od vydání certifikátu shody Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv změněn.

- (8) Pro dobře definovanou léčivou látku může výrobce léčivé látky nebo žadatel zařídit, aby
- podrobný popis výrobního procesu,
 - kontroly jakosti během výroby a
 - validace procesu

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

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

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

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům:

3.2.1 Léčivá látka

3.2.1.1 Obecné informace a informace týkající se výchozích materiálů a surovin

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

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

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

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

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

3.2.1.2 Výrobní proces léčivé látky

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

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

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

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

Musí být popsán a doložen původ a historie výchozích materiálů.

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

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

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

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

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

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

Musí být popsáno výrobní zařízení a vybavení.

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

3.2.1.3 Charakterizace léčivé látky

Předloží se údaje vyjasňující strukturu a další vlastnosti léčivé látky.

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

3.2.1.4 Kontrola léčivé látky

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

3.2.1.5 Referenční standardy nebo materiály

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

3.2.1.6 Vnitřní obal léčivé látky a systém jeho uzavření

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

3.2.1.7 Stabilita léčivé látky

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

3.2.2 Konečný přípravek

3.2.2.1 Popis a složení konečného přípravku

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

- léčivou látku či léčivé látky,
- pomocnou látku či pomocné látky bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, adjuvans, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, látek pro úpravu chuti a vůně atd.,
- složky vnější vrstvy přípravků určených k vnitřnímu užití nebo jinému podání pacientovi (tvrdé tobolky, měkké tobolky, rektální tobolky, obalené tablety, potahované tablety atd.),
- tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o vnitřním obalu a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.
„Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek přípravků, se rozumí
- v případě látek uvedených v Evropském lékopise nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis,
- v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název (INN) doporučený Světovou zdravotnickou organizací nebo, pokud takový název neexistuje, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název ani přesné vědecké označení, jsou popsány údaji o původu a způsobu získávání, s případným doplněním jakýchkoliv jiných důležitých podrobností,

– v případě barviv označení „E“ kódem podle zvláštního právního předpisu.⁸⁾ Při uvádění „kvantitativních údajů“ o léčivé látce či léčivých látkách konečných přípravků se vždy uvedou pro každou léčivou látku podle dané lékové formy hmotnost nebo počet jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce hmotnosti či objemu.

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

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

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

3.2.2.2 Farmaceutický vývoj

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

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

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

⁸⁾ Vyhláška č. 53/2002 Sb., kterou se stanoví chemické požadavky na zdravotní nezávadnost jednotlivých druhů potravin a potravinových surovin, podmínky použití látek přídatných, pomocných a potravních doplňků, ve znění vyhlášky č. 233/2002 Sb.

- h) Ve vztahu k nesterilním a sterilním přípravkům musí být mikrobiologické vlastnosti lékové formy v souladu s Evropským lékopisem a musí být doloženy, jak tento lékopis předepisuje.
- i) Pro poskytnutí vhodných a doplňujících informací v označení na obalu musí být doložena kompatibilita konečného přípravku s rozpouštědlem či rozpouštědly k rekonstituci nebo s dávkovacím zařízením.

3.2.2.3 Výrobní proces konečného léčivého přípravku

- a) Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci (§ 24 odst. 5 písm. d) zákona) se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň

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

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

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

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

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

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

3.2.2.4 Kontrola pomocných látek

- a) Uvede se výčet všech materiálů potřebných k výrobě pomocné látky či pomocných látek s vyznačením, ve kterém stádiu výrobního procesu se daný materiál použije. Poskytne se informace o jakosti a kontrole těchto materiálů. Doloží se, že materiály splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití. Barvivo musí v každém případě splňovat požadavky zvláštních právních předpisů.⁹⁾
- b) Pro každou pomocnou látku se podrobně uvedou specifikace a jejich odůvodnění. Analytické metody musí být popsány a řádně validovány.
- c) Zvláštní pozornost musí být věnována pomocným látkám lidského nebo zvířecího původu.

⁹⁾ Vyhláška č 53/2002 Sb.

Vyhláška č. 54/2002 Sb., kterou se stanoví zdravotní požadavky na identitu a čistotu přídatných látek, ve znění vyhlášky č. 318/2003 Sb.

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

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

d) Nová pomocná látka:

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

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

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

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

Klinické studie se předloží v modulu 5.

3.2.2.5 Kontrola konečného přípravku

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

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

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

3.2.2.6 Referenční standardy nebo materiály

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

3.2.2.7 Vnitřní obal konečného přípravku a systém jeho uzavření

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

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

3.2.2.8 Stabilita konečného přípravku

a) Shrnou se typy provedených studií, použité protokoly a výsledky studií.

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

4. MODUL 4: NEKLINICKÉ ZPRÁVY

4.1 Formát a úprava

Modul 4 má tuto obecnou strukturu:

- obsah
- zprávy o studiích
 - *farmakologie*
 - primární farmakodynamika
 - sekundární farmakodynamika
 - farmakologie vztahující se k bezpečnosti
 - farmakodynamické interakce
 - *farmakokinetika*
 - analytické metody a zprávy o validaci
 - absorpce
 - distribuce
 - metabolismus
 - vylučování
 - farmakokinetické interakce (neklinécké)
 - jiné farmakokinetické studie
 - *toxikologie*
 - toxicita po jednorázovém podání
 - toxicita po opakovaném podání
 - genotoxicita
 - *in vitro*
 - *in vivo* (včetně podpůrných toxiko-kinetických hodnocení)
 - karcinogenita
 - dlouhodobé studie
 - krátkodobé nebo střednědobé studie
 - jiné studie
 - reprodukční a vývojová toxicita
 - fertilita a časný embryonální vývoj
 - embryonální/fetální vývoj
 - prenatální a postnatální vývoj
 - studie, v nichž jsou dávky podávány potomstvu (mláďatům) a/nebo je potomstvo dále hodnoceno
 - místní snášenlivost
 - *jiné studie toxicity*
 - antigenicita
 - imunotoxicita
 - mechanistické studie
 - závislost
 - metabolismy

- nečistoty
- jiné
- odkazy na literaturu

4.2 Obsah: základní zásady a požadavky

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům.

- (1) Farmakologické a toxikologické zkoušky musí ukázat
 - možnou toxicitu přípravku a jakékoliv nebezpečné nebo nežádoucí toxické účinky, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u lidí; tyto účinky by měly být hodnoceny ve vztahu k příslušnému patologickému stavu;
 - farmakologické vlastnosti přípravku kvalitativně i kvantitativně vztažené k navrženému použití u lidí. Všechny výsledky musí být věrohodné a obecně použitelné. Kdykoliv je to vhodné, použijí se matematické a statistické postupy při navrhování experimentálních metod a při hodnocení výsledků.

Kromě toho je nezbytné, aby byla klinickým lékařům poskytnuta informace o léčebném a toxickém potenciálu přípravku.
- (2) Pro biologické léčivé přípravky, jako jsou imunologické léčivé přípravky a přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, může být potřebné přizpůsobit požadavky tohoto modulu jednotlivým přípravkům; provedený program zkoušení žadatel zdůvodní. Při vytváření programu zkoušení se vezmou v úvahu následující požadavky:
 - všechny zkoušky vyžadující opakované podání přípravku musí být navrženy s ohledem na možné vyvolání tvorby protilátek a interferenci s nimi,
 - musí se zvážit hodnocení reprodukční funkce, embryonální/fetální a perinatální toxicity, mutagenního potenciálu a karcinogenního potenciálu. Jde-li o důsledky působení jiných složek než léčivých látek, může jejich validované odstranění nahradit příslušnou studii.
- (3) Musí být hodnoceny toxikologické a farmakokinetické vlastnosti pomocné látky, která je poprvé použita ve farmaceutické oblasti.
- (4) Pokud existuje možnost významného rozkladu přípravku během jeho skladování, musí být vyhodnoceny toxikologické vlastnosti rozkladných produktů.

4.2.1 Farmakologie

Farmakologické studie sledují dva odlišné směry přístupu.

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

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

zkoušky objasnit, zda očekávané účinky kombinace mohou být prokázány u zvířat, a musí být hodnocena alespoň významnost jakýchkoliv vedlejších účinků.

4.2.2 Farmakokinetika

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

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

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

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

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

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

4.2.3 Toxikologie

a) Toxicita po jednorázovém podání

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

b) Toxicita po opakovaném podání

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

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

c) Genotoxicita

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

d) Karcinogenita

Zpravidla jsou vyžadovány zkoušky k odhalení karcinogenních účinků:

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

e) Reprodukční a vývojová toxicita

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

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

f) Místní snášenlivost

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

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

Plán zkoušek místní snášenlivosti (výběr druhu, trvání, četnost a cesta podání, dávky) závisí na problému, který má být prostudován, a na navržených podmínkách podání v klinickém použití. Pokud je to potřebné, vyhodnotí se reverzibilita místních poškození.

Studie na zvířatech mohou být nahrazeny validovanými in vitro zkouškami za předpokladu, že výsledky zkoušek jsou srovnatelné kvality a využitelnosti pro účel hodnocení bezpečnosti.

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

5. MODUL 5: ZPRÁVY O KLINICKÝCH STUDIÍCH

5.1 Formát a úprava

Modul 5 má tuto obecnou strukturu:

- obsah zpráv o klinických studiích
- tabulkový výčet klinických studií
- zprávy o klinických studiích
 - *zprávy o biofarmaceutických studiích*
 - zprávy o studiích biologické dostupnosti
 - zprávy o studiích srovnávací biologické dostupnosti a bioekvivalence
 - zprávy o studiích korelace *in vitro* - *in vivo*
 - zprávy o bioanalytických a analytických metodách
 - *zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky využívajících lidských biomateriálů*
 - zprávy o studiích vazby na plazmatické bílkoviny
 - zprávy o studiích jaterního metabolismu a studiích interakcí
 - zprávy o studiích využívajících jiných lidských biomateriálů
 - *zprávy o farmakokinetických studiích u lidí*
 - zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u zdravých subjektů
 - zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u pacientů
 - zprávy o studiích vlivu vnitřních faktorů na farmakokinetiku
 - zprávy o studiích vlivu vnějších faktorů na farmakokinetiku
 - zprávy o studiích farmakokinetiky v populaci
 - *zprávy o farmakodynamických studiích u lidí*
 - zprávy o studiích farmakodymaniky a farmakokinetiky/ farmakodymaniky u zdravých subjektů
 - zprávy o studiích farmakodymaniky a farmakokinetiky/ farmakodymaniky u pacientů
 - *zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti*
 - zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace
 - zprávy o nekontrolovaných klinických studiích
 - zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie, včetně jakýchkoliv formálně integrovaných analýz, meta-analýz a překlenovacích analýz
 - jiné zprávy o studiích
 - *zprávy o poregistrační zkušenosti*
- odkazy na literaturu

5.2 Obsah: základní zásady a požadavky

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům:

- a) Klinické údaje, které se předkládají podle § 24 zákona, musí umožnit vytvoření dostatečně odůvodněného a vědecky platného stanoviska o tom, zda přípravek splňuje kritéria pro udělení registrace. Základním požadavkem je předložení výsledků všech klinických hodnocení, jak příznivých, tak nepříznivých.

- b) Klinickým hodnocením musí vždy předcházet dostatečné farmakologické a toxikologické zkoušky provedené na zvířatech v souladu s požadavky modulu 4 této přílohy. Klinická hodnocení se provádí v souladu s ustanoveními zákona a jeho prováděcích předpisů, která zajistí, že zkoušející se seznámí se závěry vyplývajícími z farmakologických a toxikologických studií, žadatel poskytne zkoušejícímu alespoň soubor informací pro zkoušejícího, který obsahuje všechny důležité informace známé před zahájením klinického hodnocení, včetně chemických, farmaceutických a biologických údajů, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajů u zvířat a výsledků dřívějších klinických hodnocení s dostatečnými údaji pro odůvodnění povahy, rozsahu a trvání navrženého hodnocení, přičemž úplné farmakologické a toxikologické zprávy poskytne na vyžádání. Pro materiály lidského nebo zvířecího původu se využijí všechny dostupné prostředky k zajištění bezpečnosti s ohledem na přenos infekčních agens před zahájením hodnocení.
- c) Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby základní dokumenty ke klinickému hodnocení (včetně formulářů záznamů subjektů hodnocení) kromě lékařské dokumentace subjektů hodnocení byly uchovávány vlastníky údajů
- po dobu nejméně 15 let po dokončení nebo přerušení hodnocení,
 - nebo po dobu nejméně 2 let po udělení poslední registrace ve Společenství, pokud nejsou předloženy nebo není záměrem předložit žádné další žádosti o registraci ve Společenství,
 - nebo po dobu nejméně 2 let po formálním přerušení klinického vývoje hodnoceného přípravku.

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

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

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

- d) Údaje o každém klinickém hodnocení, uvedené v následujících dokumentech, musí být natolik podrobné, aby umožnily vytvoření objektivního úsudku. Jde o tyto dokumenty:
- protokol včetně odůvodnění, cílů a statistického plánu a metodologie hodnocení s podmínkami, za kterých je prováděno a řízeno, a podrobností o použitém hodnoceném přípravku,
 - osvědčení o auditu, pokud jsou k dispozici,

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

5.2.1 Zprávy o biofarmaceutických studiích

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

Navíc se provede hodnocení biologické dostupnosti, pokud je nezbytné prokázat bioekvivalenci pro přípravky uvedené v § 24 odst. 6 a 7 zákona.

5.2.2 Zprávy o studiích farmakokinetiky využívajících lidských biomateriálů

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

5.2.3 Zprávy o farmakokinetických studiích u lidí

a) Musí být popsány následující farmakokinetické charakteristiky:

- absorpce (rychlost a rozsah),
- distribuce,
- metabolismus,
- vylučování.

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

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

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

5.2.4 Zprávy o farmakodynamických studiích u lidí

a) Prokáže se farmakodynamický účinek vztažený k účinnosti, včetně

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

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

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

5.2.5 Zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti

5.2.5.1 Zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace

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

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

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

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

5.2.6 Zprávy o poregistrační zkušenosti

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

5.2.7 Formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech

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

ČÁST II SPECIFICKÉ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE A POŽADAVKY

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

1. DOBŘE ZAVEDENÉ LÉČEBNÉ POUŽITÍ

Pro přípravky, jejichž léčivá látka či léčivé látky mají dobře zavedené léčebné použití s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti podle § 24 odst. 6 písm. b) zákona se použijí tato zvláštní pravidla. Žadatel předloží moduly 1, 2 a 3 popsané v části I této přílohy. V modulech 4 a 5 se doloží neklinické a klinické vlastnosti podrobnou vědeckou bibliografií. Dobře zavedené léčebné použití se doloží následujícími specifickými pravidly:

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

Pro prokázání dobře zavedeného léčebného použití různých látek mohou být nezbytná různá časová období. V každém případě však doba požadovaná pro prokázání dobře zavedeného léčebného použití složky přípravku nesmí být kratší než 10 let od prvního systematického a dokumentovaného použití dané látky jako přípravku ve Společenství;
- b) dokumentace předložená žadatelem by měla pokrýt všechny aspekty hodnocení bezpečnosti a/nebo účinnosti a musí obsahovat přehled příslušné literatury, přičemž se přihlédne ke studiím před uvedením na trh a studiím po uvedení na trh a ke zveřejněné vědecké literatuře týkající se zkušeností ve formě epidemiologických studií a zejména srovnávacích epidemiologických studií. Předkládá se veškerá dokumentace, jak příznivá, tak nepříznivá. S ohledem na ustanovení o dobře zavedeném léčebném použití je zejména nutné vysvětlit, že jako platný důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku mohou sloužit „bibliografické odkazy“ na jiné zdroje důkazů (studie po uvedení na trh, epidemiologické studie atd.) a nikoliv jen údaje ze zkoušek a hodnocení, pokud je v žádosti uspokojivě vysvětleno a odůvodněno použití těchto zdrojů informací;
- c) zvláštní pozornost musí být věnována jakýmkoliv chybějícím informacím a musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti a/nebo účinnosti, přestože některé studie chybí;
- d) v neklinickém a klinickém přehledu musí být vysvětlena relevance všech předložených údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku, který má být uveden na trh. Musí být rozhodnuto, zda může být posuzovaný přípravek považován za podobný přípravku, kterému bude udělena registrace i přes existující rozdíly;
- e) zkušenosti po uvedení na trh s jinými přípravky, které obsahují stejné složky, jsou zvláště důležité a žadatelé by na ně měli klást zvláštní důraz.

2. V ZÁSADĚ PODOBNÉ PŘÍPRAVKY

- a) Žádosti založené na § 24 odst. 6 písm. a) zákona musí obsahovat údaje popsané v modulech 1, 2 a 3 části I této přílohy za předpokladu, že žadatel obdržel souhlas k odkazu na obsah modulů 4 a 5 od držitele původní registrace.
- b) Žádosti založené na § 24 odst. 6 písm. c) zákona (tzv. generika) musí obsahovat údaje popsané v modulech 1, 2 a 3 části I této přílohy společně s údaji prokazujícími biologickou dostupnost a bioekvivalenci s původním přípravkem za předpokladu, že původní přípravek není biologickým léčivým přípravkem (bod 4).

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

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

3. DOPLŇJÍCÍ ÚDAJE POŽADOVANÉ VE SPECIFICKÝCH SITUACÍCH

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

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

4. PODOBNÉ BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Pokud údaje požadované podle ustanovení § 24 odst. 6 písm. c) zákona neumožňují důkaz podobné povahy dvou biologických léčivých přípravků, musí být předloženy doplňující údaje, zejména toxikologický a klinický profil.

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

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

Druh a množství doplňujících údajů (tj. toxikologických a dalších neklinických a vhodných klinických údajů) se stanoví případ od případu podle příslušných vědeckých pokynů,

- kvůli rozmanitosti biologických léčivých přípravků musí být ústavem definována potřeba určitých studií, které jsou předpokládány v modulech 4 a 5, s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem každého jednotlivého přípravku.

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

5. PŘÍPRAVKY S FIXNÍ KOMBINACÍ

Žádosti založené na § 24 odst. 8 zákona se týkají nových přípravků, které sestávají alespoň ze dvou léčivých látek, jež nebyly dříve registrovány jako přípravek s fixní kombinací.

Při takových žádostech se předloží úplná dokumentace (moduly 1 až 5) pro přípravek s fixní kombinací. V případě potřeby se předloží informace o místech výroby a hodnocení bezpečnosti vzhledem k cizím agens.

6. DOKUMENTACE PŘEDKLÁDANÁ S ŽÁDOSTMI ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Pokud v souladu s ustanovením § 26 odst. 6 písmeno a) zákona žadatel prokáže, že není schopen poskytnout úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti za běžných podmínek použití, protože

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

může být registrace udělena s určitými specifickými podmínkami.

Tyto podmínky mohou zahrnovat následující:

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

7. KOMBINOVANÉ ŽÁDOSTI O REGISTRACI

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

ČÁST III ZVLÁŠTNÍ PŘÍPRAVKY

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

1. BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

1.1 Přípravky pocházející z plazmy

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

a) Z á s a d y

Pro účely této přílohy:

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

b) O b s a h

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

1. Původ plazmy

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

2. Jakost a bezpečnost plazmy

- Soulad s monografiemi Evropského lékopisu.

- Zkoušení odběrů krve/plazmy a směsí na přítomnost infekčních agens, včetně informací o zkušebních metodách a v případě směsí plazmy údaje o validaci použitých zkoušek.
 - Technické charakteristiky vaků pro odběr krve a plazmy, včetně informací o použitých antikoagulačních roztocích.
 - Podmínky skladování a přepravy plazmy.
 - Postupy pro karanténní sklad a/nebo dobu karantény.
 - Charakterizace směsí plazmy.
3. Systém zavedený mezi výrobcem přípravku pocházejícího z plazmy a/nebo jednotkou, která zpracovává či frakcionuje plazmu, na jedné straně a středisky nebo zařízeními, které odebírají a zkoušejí krev/plazmu, na druhé straně, definující podmínky jejich spolupráce a schválené specifikace.
- Dále musí základní dokument o plazmě obsahovat seznam přípravků, pro které platí, ať jsou registrované nebo jsou v registračním řízení, včetně hodnocených přípravků.
- c) **Hodnocení a certifikace**
- U dosud neregistrovaných přípravků předloží žadatel o registraci ústavu úplnou dokumentaci s přiloženým odděleným základním dokumentem o plazmě, pokud již tento dokument neexistuje.
 - Základní dokument o plazmě je předmětem vědeckého a technického hodnocení, které provede agentura. Výsledkem pozitivního hodnocení je certifikát shody základního dokumentu o plazmě s právními předpisy Společenství, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Vydaný certifikát je použitelný v celém Společenství.
 - Základní dokument o plazmě musí být vždy po roce aktualizován a nově certifikován.
 - Změny následně provedené v základním dokumentu o plazmě musí být hodnoceny podle podmínek a postupem stanoveným příslušným předpisem Společenství¹⁰⁾ o posuzování změn registrace.
 - Při hodnocení přípravku ústav přihledne k certifikátu, obnovenému certifikátu nebo změně základního dokumentu o plazmě pro daný přípravek nebo dané přípravky.
 - Odchylně od ustanovení druhé odrážky tohoto písmene v případech, kdy základní dokument o plazmě se týká pouze přípravků pocházejících z krve či plazmy, jejichž registrace je omezena na Českou republiku, vědecké a technické hodnocení daného základního dokumentu o plazmě provede ústav.

1.2 Vakcíny

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

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

a) Z á s a d y

Pro účely této přílohy:

- základním dokumentem o antigenu vakcíny se rozumí samostatná část dokumentace k žádosti o registraci vakcíny, která obsahuje veškeré důležité biologické, farmaceutické a chemické údaje ke každé z léčivých látek, jež jsou součástí této vakcíny. Samostatná

¹⁰⁾ Nařízení Komise (ES) č. 1085/2003 týkající se posuzování změn registrace spadající do oblasti působnosti nařízení Rady (EHS) č. 2309/93.

- část může být společná pro jednu nebo více monovalentních a/nebo kombinovaných vakcín předložených tímtež žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci;
- vakcína může obsahovat jeden nebo více odlišných antigenů vakcíny. Každý antigen obsažený ve vakcíně se považuje za léčivou látku;
 - kombinovaná vakcína obsahuje alespoň dva odlišné antigeny vakcíny, které mají vyvolat ochranu vůči jedné nebo více infekčním nemocem;
 - monovalentní vakcína je vakcína, která obsahuje jeden antigen vakcíny, jenž má vyvolat ochranu vůči jedné infekční nemoci.

b) Obsah

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

Léčivá látka

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

c) Hodnocení a certifikace

- U nových vakcín, které obsahují nový antigen vakcíny, předloží žadatel ústavu úplnou dokumentaci k žádosti o registraci, včetně všech základních dokumentů o antigenu vakcíny odpovídajících každému jednotlivému antigenu vakcíny, který je součástí nové vakcíny, pokud již základní dokument pro jednotlivý antigen vakcíny neexistuje. Vědecké a technické hodnocení každého základního dokumentu o antigenu vakcíny provede agentura. Výsledkem pozitivního hodnocení je certifikát shody s právními předpisy Společenství pro každý základní dokument o antigenu vakcíny, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Certifikát je použitelný v celém Společenství.
- Ustanovení první odrážky se použijí i pro každou vakcínu, která sestává z nové kombinace antigenů vakcíny, bez ohledu na to, zda je nebo není jeden nebo více těchto antigenů vakcíny součástí vakcín již registrovaných ve Společenství.
- Změny obsahu základního dokumentu o antigenu vakcíny registrované ve Společenství podléhají vědeckému a technickému hodnocení prováděnému agenturou podle postupu stanoveného příslušným předpisem Společenství⁴). V případě pozitivního hodnocení vydá agentura certifikát shody základního dokumentu o antigenu vakcíny s právními předpisy Společenství. Certifikát je použitelný v celém Společenství.
- Odchylně od ustanovení první až třetí odrážky tohoto bodu (hodnocení a certifikace) v případech, kdy základní dokument o antigenu vakcíny se týká pouze vakcíny, jejíž registrace nebyla či nebude udělena postupem Společenství, a za předpokladu, že registrovaná vakcína obsahuje antigeny vakcíny, které nebyly hodnoceny postupem Společenství, vědecké a technické hodnocení daného základního dokumentu o antigenu vakcíny a jeho následné změny provede ústav.

- Při hodnocení přípravku ústav přihlédne k certifikátu, obnovenému certifikátu nebo změně základního dokumentu o antigenu vakcíny pro daný přípravek nebo dané přípravky.

2. RADIOFARMAKA A PREKURZORY

2.1 Radiofarmaka

Pro účely této kapitoly se s žádostmi podle § 23 odst. 3 zákona předloží úplná dokumentace, která musí obsahovat následující specifické podrobnosti:

Modul 3

- a) V souvislosti s kitem pro radiofarmaka, který má být radioaktivně značen po dodání výrobcem, se považuje za léčivou látku ta složka, která je určena jako nosič nebo k vazbě radionuklidu. Popis způsobu výroby kitu pro radiofarmaka zahrnuje též podrobnosti o výrobě kitu a podrobnosti o jeho doporučeném konečném zpracování na radioaktivní přípravek. Nezbytné specifikace radionuklidu se případně popíší podle obecné nebo specifické monografie Evropského lékopisu. Dále se uvedou všechny sloučeniny podstatné pro radioaktivní značení. Popíše se také struktura radioaktivně značené sloučeniny.

U radionuklidů se vysvětlí příslušné jaderné reakce.

U generátoru se považují za léčivé látky jak mateřský, tak dceřinný radionuklid. Uvede se obecný popis systému společně s podrobným popisem složek, které mohou ovlivnit složení nebo jakost přípravku s dceřinným radionuklidem, a dále kvalitativní a kvantitativní údaje o eluátu nebo sublimátu.

- b) Uvedou se podrobnosti o povaze radionuklidu, totožnost izotopu, pravděpodobné nečistoty, nosič, celková a měrná aktivita.
- c) Mezi výchozí materiály patří ozařované terče.
- d) Uvedou se úvahy o chemické/radiochemické čistotě a jejím vztahu k biodistribuci.
- e) Popíše se radionuklidová čistota, radiochemická čistota a měrná aktivita.
- f) U generátorů jsou požadovány podrobnosti o zkoušení mateřského a dceřinného radionuklidu. Pro eluáty generátoru musí být předloženy zkoušky pro mateřské radionuklidy a pro další složky generátorového systému.
- g) Požadavek, aby byl obsah léčivých látek vyjadřován hmotností účinných částí, platí pouze pro kity pro radiofarmaka. Pro radionuklidy se vyjadřuje radioaktivita v jednotkách becquerel k danému datu a případně času s odkazem na časové pásmo. Uvede se typ záření.
- h) U kitů musí specifikace konečného přípravku obsahovat zkoušky ověření radioaktivního značení. Zahnou se vhodné kontroly radiochemické a radionuklidové čistoty radioaktivně značené sloučeniny. Uvede se a stanoví se obsah jakéhokoliv materiálu podstatného pro radioaktivní značení.
- i) Uvede se informace o stabilitě u radionuklidových generátorů, kitů pro radionuklidy a radioaktivně značených přípravků. Doloží se stabilita radiofarmak ve vícedávkových lahvičkách během používání.

Modul 4

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

vypočtou podle definovaného, mezinárodně uznávaného systému podle příslušné cesty podání.

Modul 5

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

2.2 Prekurzory radiofarmak pro účely radoaktivního značení

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

Modul 3

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

Modul 4

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

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

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

Modul 5

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

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

3. HOMEOPATICKÉ PŘÍPRAVKY

Tento oddíl stanoví specifická ustanovení pro použití modulů 3 a 4 pro homeopatické přípravky, jak jsou definovány v § 2 odst. 10 zákona.

Modul 3

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

a) Názvosloví

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

b) Kontrola výchozích materiálů

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

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

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

c) Kontrolní zkoušky konečného přípravku

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

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

d) Zkoušky stability

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

Modul 4

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

4. ROSTLINNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

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

Modul 3

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

1. Rostlinné látky a rostlinné přípravky

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Rostlinné léčivé přípravky

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

5. PŘÍPRAVKY PRO VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ

- V případě přípravku pro vzácná onemocnění podle předpisu Společenství¹¹⁾ se mohou použít obecná ustanovení části II bodu 6 (výjimečné okolnosti). Žadatel pak musí odůvodnit v neklinických a klinických souhrnech důvody, pro které není možné poskytnout úplné informace, a předložit odůvodnění poměru prospěšnost/riziko daného přípravku pro vzácná onemocnění.
- Pokud se žadatel o registraci přípravku pro vzácná onemocnění odvolává na ustanovení § 24 odst. 6 písm. b) zákona a části II bodu 1 této přílohy (dobře zavedené léčebné použití), může se systematické a dokumentované použití dané látky výjimečně odkázat na použití této látky podle § 5a odst. 3 zákona.

ČÁST IV PŘÍPRAVKY PRO MODERNÍ TERAPII

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

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

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

1. PŘÍPRAVKY PRO GENOVOU TERAPII (LIDSKÉ A XENOGENNÍ)

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

1.1 Rozmanitost přípravků pro genovou terapii

a) přípravky pro genovou terapii založené na allogenních nebo xenogenních buňkách

¹¹⁾ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) ze dne 16. prosince 1995 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění.

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

Buňky geneticky modifikované vektorem představují léčivou látku.

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

b) Přípravky pro genovou terapii využívající autologní lidské buňky

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

Za účelem získat konečný přípravek mohou být provedeny doplňující kroky.

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

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

Léčivou látkou je šarže předem připraveného vektoru.

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

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

1.2 Specifické požadavky týkající se modulu 3

přípravky pro genovou terapii zahrnují

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

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

- výchozí materiály: materiály, z nichž je vyrobena léčivá látka, jako např. příslušné geny, expresní plazmidy, buněčné banky a virová inokula nebo neviróvé vektory,
- léčivá látka: rekombinantní vektor, virus, nahé nebo komplexní plazmidy, buňky produkující viry, geneticky modifikované buňky in vitro,
- konečný přípravek: léčivá látka ve svém konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití. Podle typu přípravku pro genovou terapii mohou cesta podání a podmínky použití vyžadovat ex vivo ošetření buněk odebraných pacientovi (bod 1.1.b této části).

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto požadavkům:

- a) Předloží se informace o příslušných charakteristikách přípravku pro genovou terapii, včetně jeho exprese v cílové buněčné populaci. Uvedou se informace týkající se zdroje, konstrukce, charakterizace a ověření kódující genové sekvence, včetně její integrity a stability. Uvede se kompletní sekvence i jiných genů než terapeutického, regulační prvky a kostra vektoru.
- b) Uvedou se informace o charakterizaci vektoru použitého k přenosu a k dopravě genu. Musí být uvedena i jeho fyzikálně-chemická charakterizace a/nebo biologicko-imunologická charakterizace. U přípravků, které využívají mikroorganismů jako

bakterií nebo virů k usnadnění genového přenosu (biologický genový přenos), se předloží údaje o patogenitě rodičovského kmene a o jeho tropismu pro specifické typy tkání a buněk, stejně jako o interakci v závislosti na buněčném cyklu. U přípravků, které využívají nebiologické prostředky k usnadnění genového přenosu, se uvedou fyzikálně-chemické vlastnosti složek jednotlivě a v kombinaci.

- c) Zásady pro vytvoření a charakterizaci systémů buněčné banky a systému jednotné inokulace se případně použijí na přípravky pro genovou terapii.
- d) Uvede se zdroj hostitelských buněk pro rekombinantní vektor. Doloží se charakterizace lidského zdroje, jako je pohlaví, věk, výsledky mikrobiologického a virového zkoušení, vylučovací kritéria a země původu. Pro buňky zvířecího původu se uvedou podrobné informace k následujícím bodům:
- původ zvířat,
 - chovy zvířat a péče o ně,
 - transgenní zvířata (metodika tvorby, charakterizace transgenních buněk, povaha vneseného genu),
 - opatření k prevenci a sledování infekcí u zvířecích zdrojů/dárců,
 - zkoušení na přítomnost infekčních agens,
 - zařízení,
 - kontrola výchozích materiálů a surovin.

Doloží se popis metod odběru buněk, včetně odběrových míst, typu tkání, operačního procesu, přepravy, skladování a sledovatelnosti, stejně jako kontrol provedených v průběhu procesu odběru.

- e) Hodnocení virové bezpečnosti, stejně jako sledovatelnosti přípravků od dárce ke konečnému přípravku, je podstatnou součástí předkládané dokumentace. Např. musí být vyloučena přítomnost virů schopných replikace v zásobách virových vektorů, které nejsou replikace schopné.

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

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

Specifické požadavky pro přípravky pro buněčnou terapii týkající se modulu 3

Přípravky pro somato-buněčnou terapii zahrnují:

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

- buňky geneticky modifikované nebo jinak manipulované za účelem exprese dříve neexprimovaných homologních nebo nehomologních funkčních vlastností.

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

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

a) Obecné informace o léčivé látce

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

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

b) Informace týkající se výchozích materiálů pro léčivou látku či léčivé látky.

1. Lidské somatické buňky

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

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

- Orgány, tkáně, tělní tekutiny a buňky lidského původu
Doloží se charakterizace lidského zdroje, jako je věk, pohlaví, mikrobiologický stav, kritéria pro vyloučení zdroje a země původu. Doloží se popis vzorkování, včetně míst odběru, typu tkáně, operačního procesu, sběru, přepravy, skladování a sledovatelnosti, stejně jako kontrol provedených v průběhu vzorkování.
- Systémy buněčných bank
Pro přípravu a kontrolu jakosti systémů buněčných bank se použijí příslušné požadavky uvedené v části I, které jsou podstatné pro allogenní a xenogenní buňky.
- Pomocné materiály nebo pomocné zdravotnické prostředky
Předloží se informace o použití jakýchkoliv surovin (např. cytokiny, růstové faktory, kultivační média) nebo o možných pomocných produktech a zdravotnických prostředcích, např. separátory buněk, biokompatibilní polymery,

matrice, vlákna, kuličky s ohledem na jejich biokompatibilitu a funkci, stejně jako riziko infekčních agens.

2. Zvířecí somatické buňky (xenogenní)

Uvedou se podrobné informace týkající se následujících bodů:

- původ zvířat,
 - chovy zvířat a péče o ně,
 - transgenní zvířata (metodika tvorby, charakterizace transgenních buněk, povaha vneseného nebo vyřazeného (knock out) genu),
 - opatření k prevenci a sledování infekcí u zvířecích zdrojů/dárců, zařízení,
 - zkoušení na přítomnost infekčních agens, včetně vertikálně přenášených mikroorganismů (také endogenních retrovirů),
 - systémy buněčných bank,
 - kontrola výchozích materiálů a surovin.
- a) Informace o výrobním procesu léčivé látky a konečného přípravku
Doloží se různé kroky výrobního procesu, jako je disociace orgánů/tkání, výběr příslušné buněčné populace, *in vitro* buněčná kultura, buněčná transformace ať už fyzikálně-chemickými činidly nebo genovým přenosem.
- b) Charakterizace léčivé látky
Uvedou se veškeré podstatné informace k charakterizaci příslušné buněčné populace s ohledem na totožnost (původ kmenů, cytogenetické vyšetření, morfologická analýza), čistotu (cizí mikrobiální agens a buněčná kontaminace), účinnost (definovaná biologická aktivita) a způsobilost pro zamýšlené léčebné použití (testování karyotypu a tumorogenity).
- c) Farmaceutický vývoj konečného přípravku
Kromě informací o použitém specifickém způsobu podání (intravenózní infuze, injekce *in situ*, transplantační chirurgie) se poskytnou také informace o použití případných pomocných zdravotnických prostředků (biokompatibilní polymery, matrice, vlákna, kuličky) s ohledem na biokompatibilitu a trvání účinku.
- d) Sledovatelnost
Předloží se podrobný vývojový diagram zajišťující sledovatelnost produktů od dárce ke konečnému přípravku.

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

3.1 Modul 4

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

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

Může být potřebné určit nebo vyvinout nové zvířecí modely za účelem podpořit extrapolaci specifických nálezů funkčních ukazatelů a toxicity na *in vivo* působení přípravků u lidí. Pro

doložení bezpečnosti a jako průkaz koncepce o účinnosti se předloží vědecké odůvodnění pro použití modelů onemocnění u zvířat.

3.2 Modul 5

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

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

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

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

3.2.1 Studie farmakologie a účinnosti u lidí

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

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

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku pro moderní terapii musí zahrnovat pečlivý popis a hodnocení léčebného postupu jako celku, včetně zvláštních cest podání (jako transfekce buněk *ex vivo*, *in vitro* manipulace nebo použití intervenčních technik) a testování s tím spojených možných postupů (včetně imunosupresivní, antivirové, cytotoxické léčby).

Celý postup musí být testován v klinických hodnoceních a popsán v souhrnu údajů o přípravku.

3.2.2 Bezpečnost

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

Určité přípravky pro moderní genovou terapii a pro somato-buněčnou terapii (např. terapie xenogenními buňkami a určitými přípravky pro genový přenos) mohou obsahovat částice schopné replikace a/nebo infekční agens. V určitých případech pacient musí být monitorován s ohledem na rozvoj možných infekcí a/nebo jejich patologické následky během

předregistračních a/nebo poregistračních fází; takové monitorování se může rozšířit i na blízké kontakty pacienta, včetně zdravotnických pracovníků.

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

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

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

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

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

4. SPECIFICKÉ PROHLÁŠENÍ K PŘÍPRAVKŮM PRO XENOTRANSPANTACE

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

Zvláštní důraz se klade na výchozí materiály.

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

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

Obsah a členění úplné registrační dokumentace v případě veterinárního přípravku

ODDÍL I

OBSAH A ČLENĚNÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTACE PŘIKLÁDANÝCH K ŽÁDOSTI O REGISTRACI VETERINÁRNÍCH PŘÍPRAVKŮ V SOULADU S § 24 ODS. 5 AŽ 8 ZÁKONA

A. Požadavky na veterinární přípravky jiné než imunologické veterinární přípravky

ČÁST 1

Souhrn registrační dokumentace

A. ADMINISTRATIVNÍ ÚDAJE

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

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

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

K administrativním údajům se připojí dokument prokazující, že výrobce má povolení k výrobě příslušných veterinárních přípravků podle § 41 zákona, společně se seznamem zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopiemi všech souhrnů údajů o přípravku podle § 24 odst. 5 písm. j) a § 24 odst. 10 zákona, jak byly schváleny členskými státy Společenství, a seznamem zemí, ve kterých byla žádost předložena.

B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku v souladu s § 24 odst. 5 písm. j) a § 24 odst. 10 zákona.

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

C. ZPRÁVY EXPERTŮ

Podle § 24 odst. 11 a 12 zákona musí být zprávy expertů poskytnuty k analytické dokumentaci, farmakologicko-toxikologické dokumentaci, k dokumentaci týkající se reziduí a klinické dokumentaci.

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

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

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

ČÁST 2

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

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

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

A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH

Údaje a dokumenty, které musí být přiloženy k žádostem o registraci podle § 24 odst. 5 písm. c) zákona, se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

1. Kvalitativní údaje

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

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

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

2. „Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek přípravků, se nehledě na použití ostatních ustanovení § 24 odst. 5 písm. c) zákona rozumí:

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

3. Kvantitativní údaje

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

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

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

Tyto informace se doplní

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

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

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

4. Farmaceutický vývoj

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

B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY

Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci se podle § 24 odst. 5 písm. d) zákona uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň

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

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

C. KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN

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

V případě

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

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

Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle § 24 odst. 5 písm. h) a i) zákona a podle § 24 odst. 6 až 8 zákona musí obsahovat výsledky zkoušek, včetně analýz šarží zejména s ohledem na léčivé látky, týkajících se kontroly jakosti všech použitých složek. Předkládají se v souladu s následujícími ustanoveními.

1.1. Výchozí suroviny uvedené v lékopisech

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

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

Jsou-li složky v souladu s požadavky Evropského lékopisu, Českého lékopisu nebo lékopisu jednoho z členských států Společenství, považují se ustanovení § 24 odst. 5 písm. h) zákona za splněná. V tomto případě může být popis analytických metod nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

Pokud však byla výchozí surovina uvedená v Evropském lékopise, Českém lékopise nebo v lékopise členského státu Společenství připravena způsobem, jenž může zanechat nečistoty, které nejsou pokryté lékopisnou monografií, nekontrolované v lékopisné monografii, musí být tyto nečistoty a jejich nejvyšší přípustné limity uvedeny a popíše se vhodný zkušební postup.

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

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

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

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

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

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

1.2. Výchozí suroviny neuvedené v lékopise

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

D. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ TÝKAJÍCÍ SE PREVENCE PŘENOSU ZVÍŘECÍCH SPONGIFORMNÍCH ENCEFALOPATIÍ

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

E. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ VE STADIU MEZIPRODUKTŮ VÝROBNÍHO PROCESU

Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle § 24 odst. 5 písm. h) a i) zákona a § 24 odst. 6 až 8 zákona obsahují údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny ve stadiu meziprojektu výrobního procesu za účelem zajištění souladu technických charakteristik a výrobního procesu.

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

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

F. KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

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

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

Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle § 24 odst. 5 písm. h) a i) zákona a § 24 odst. 6 až 8 zákona obsahují údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku při propouštění. Předkládají se v souladu s následujícími požadavky.

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

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

1.1. Obecné vlastnosti konečného přípravku

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

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

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

1.2. Identifikace a stanovení obsahu léčivé látky či látek

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

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

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

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

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

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

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

1.3. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

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

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

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

1.4. Zkoušky bezpečnosti

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

G. ZKOUŠKY STABILITY

Údaje a dokumentace přikládáné k žádosti o registraci podle § 24 odst. 5 písm. f) a h) zákona musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

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

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

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

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

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

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

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

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

ČÁST 3

Zkoušení bezpečnosti a reziduí

Údaje a dokumentace přikládané k žádosti o registraci podle § 24 odst. 5 písm. i) zákona a § 24 odst. 6 až 8 zákona musí být předloženy v souladu s níže uvedenými požadavky. Zkoušky bezpečnosti se provádí ve shodě s pravidly správné laboratorní praxe.

A. ZKOUŠENÍ BEZPEČNOSTI

Kapitola I Provedení zkoušek

1. Úvod

Dokumentace týkající se bezpečnosti musí prokázat

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

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

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

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

2. Farmakologie

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

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

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

3. Toxikologie

3.1. Toxicita po jedné dávce

Studie akutní toxicity mohou být použity ke stanovení

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

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

Zkouška toxicity po jedné dávce se za běžných okolností provede nejméně na dvou druzích savců. Jeden druh savce může být popřípadě nahrazen druhem zvířete, pro které je přípravek určen. Za normálních okolností se zkoušejí nejméně dvě rozdílné cesty podání. Jedna z těchto

cest smí být shodná s cestou nebo podobná cestě, která je navrhovaná pro cílové druhy. Jestliže se předpokládá významná expozice uživatele přípravku, například inhalací nebo kontaktem s kůží, musí být tyto cesty zkoušeny.

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

3.2. Toxicita po opakovaných dávkách

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

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

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

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

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

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

3.3. Snášenlivost u cílových druhů zvířat

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

3.4. Reprodukční toxicita, včetně teratogenních účinků

3.4.1. Studie účinků na reprodukci

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

V případě látek nebo přípravků určených pro použití u zvířat určeným k produkci potravin musí být zkouška účinků na reprodukci provedena formou dvougenerační studie nejméně u jednoho druhu, obvykle hlodavce. Zkoušená látka nebo přípravek se podává samcům a samicím po přiměřené časové období před pářením. Podávání musí pokračovat až do odstavu

F2 generace. Použijí se nejméně tři různé dávky. Nejvyšší dávka je zvolena tak, aby se ukázaly škodlivé účinky. Nejnižší dávka nesmí vyvolat žádné známky toxického působení. Hodnocení účinků na reprodukci musí být založeno na plodnosti, březosti a mateřském chování, sání mateřského mléka, růstu a vývoji potomstva F1 generace od oplození do dospělosti, vývoji F2 generace do odstavu.

3.4.2. Studie embryotoxických/fetotoxických účinků, včetně teratogenních účinků

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

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

3.5. Mutagenní účinky

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

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

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

3.6. Karcinogenní účinky

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

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

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

3.7. Výjimky

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

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

4. Další požadavky

4.1. Imunotoxicita

Pokud účinky pozorované při zkouškách toxicity po opakované dávce u zvířat zahrnují specifické změny hmotnosti lymfoidních orgánů nebo histologické změny a změny

v buněčném profilu lymfoidních tkání, kostní dřeni nebo periferních leukocytů, zkoušející posoudí potřebu provedení dalších zkoušek účinků přípravku na imunitní systém. Při navrhování těchto zkoušek a hodnocení jejich výsledků se zohlední stav vědeckých znalostí v době podání žádosti.

4.2. Mikrobiologické vlastnosti reziduí

4.2.1. Možné účinky na střevní mikroflóru člověka

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

4.2.2. Možné účinky na mikroorganismy používané pro průmyslové zpracování potravin

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

4.3. Pozorování u lidí

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

5. Ekotoxicita

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

5.2. Hodnocení ekotoxických vlastností je povinné pro každou žádost o registraci veterinárního přípravku, kromě žádostí předkládaných podle § 24 odst. 5 písm. i) zákona a § 24 odst. 6 až 8 zákona.

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

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

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

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

5.5. Podle potřeby mohou být další zkoušky požadovány pro

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

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

Kapitola II

Forma předložení údajů a dokumentů

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

- a) úvod, ve kterém je definován předmět, spolu s veškerými využitelnými odkazy na publikované údaje;
- b) podrobné určení sledované látky, včetně
 - mezinárodního nechráněného názvu (INN),
 - názvu dle Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (IUPAC),
 - CAS čísla (Chemical Abstract Service)
 - léčebného a farmakologického zařídění,
 - synonym a zkratk,
 - strukturního vzorce,
 - molekulárního vzorce,
 - molekulové hmotnosti,
 - čistoty,
 - kvalitativního a kvantitativního složení nečistot,
 - popisu fyzikálních vlastností,
 - bodu tání,
 - bodu varu,
 - tenze par,
 - rozpustnosti ve vodě a v organických rozpouštědlech vyjádřené v g/l, s uvedením teploty,
 - hustoty,
 - indexu lomu, optické otáčivosti atd.;
- c) podrobný experimentální protokol uvádějící důvody, proč nebyly provedeny některé z výše uvedených zkoušek, popis metod, použitých zařízení a látek, podrobnosti o druhu, plemeni nebo linii zvířat, kde byla získána, jejich počet a podmínky, za kterých byla držena a krmena, z nichž mimo jiné vyplývá, zda byla prosta specifikovaných patogenů (SPF);
- d) veškeré získané výsledky, ať příznivé nebo nepříznivé. Původní údaje musí být popsány dostatečně podrobně, aby bylo možné kritické hodnocení výsledků nezávislé na jejich interpretaci autorem. Výsledky mohou být provázeny názornými příklady;
- e) statistické hodnocení výsledků, pokud to vyžaduje zkušební protokol, a rozptyl dat;
- f) objektivní diskusi o získaných výsledcích, vedoucí k závěru o bezpečnosti látky, o její šíři bezpečnosti u pokusných zvířat a u cílových zvířat a její možné vedlejší účinky, o

možnostech jejího využití, o jejich aktivních hladinách dávkování a veškerých možných inkompatibilitách;

- g) podrobný popis a vyčerpávající diskusi o výsledcích studie bezpečnosti reziduí v potravinách a o jejich významu pro hodnocení možných rizik, která představují rezidua pro člověka. Po této diskusi musí následovat návrhy, kterými se zajistí, aby bylo veškeré nebezpečí pro člověka odstraněno využitím mezinárodně uznaných kritérií pro hodnocení, jak jsou například neúčinné toxické dávky u zvířat, návrhy na volbu bezpečnostního faktoru a na přijatelnou denní dávku (ADI);
- h) vyčerpávající diskusi o veškerých rizicích pro osoby, které připravují přípravek nebo jej podávají zvířatům, následovanou návrhy na příslušná opatření k omezení těchto rizik;
- i) vyčerpávající diskusi o rizicích, která mohou použití veterinárního přípravku představovat pro životní prostředí, následovanou vhodnými návrhy k omezení těchto rizik;
- j) veškeré informace nezbytné k co nejpodrobnějšímu seznámení klinických lékařů s využitelností navrhovaného přípravku. Diskuse bude doplněna informacemi týkajícími se vedlejších účinků a možné léčby akutních toxických reakcí u zvířat, kterým byl přípravek podán;
- k) závěrečnou expertní zprávu, ve které je uvedena podrobná kritická analýza výše uvedených informací s ohledem na stav vědeckých znalostí v době, kdy je předložena žádost, spolu s podrobným souhrnem všech výsledků příslušných zkoušek bezpečnosti a s přesnými odkazy na publikované údaje.

B. ZKOUŠENÍ REZIDUÍ

Kapitola I Provedení zkoušek

1. Úvod

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

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

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

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

- a) v jakém rozsahu a po jakou dobu přetrvávají rezidua veterinárního přípravku nebo jeho metabolity ve tkáních ošetřených zvířat nebo v potravinách získaných od těchto zvířat;
- b) že k prevenci veškerých rizik pro zdraví spotřebitele potravin získaných od ošetřených zvířat nebo potíží při průmyslovém zpracování potravin je možné stanovit reálnou ochrannou lhůtu, kterou lze za praktických podmínek chovu zvířat dodržet;
- c) že jsou k ověření dodržování ochranné lhůty dostupné praktické analytické metody vhodné pro rutinní použití.

2. Metabolismus a kinetika reziduí

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

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

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

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

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

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

2.2. Snižování obsahu (deplece) reziduí

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

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

3. Rutinní analytické metody pro stanovení reziduí

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

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

Popíše se následující charakteristiky:

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

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

Kapitola II **Forma předložení údajů a dokumentů**

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

- a) úvod definující předmět, včetně veškerých použitelných publikovaných odkazů;
- b) podrobné určení přípravku, včetně
 - složení,
 - čistoty,
 - identifikace šarže,
 - vztahu ke konečnému přípravku,
 - zvláštní aktivity a radiologické čistoty značených látek,
 - umístění značených atomů v molekule;

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

ČÁST 4

Předklinické zkoušení a klinické hodnocení

Údaje a dokumentace přikládané k žádostem o registraci podle § 24 odst. 5 písm. i) zákona a § 24 odst. 6 až 8 zákona musí být předloženy v souladu s ustanoveními této části.

Kapitola I

Požadavky na předklinické zkoušení

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

A. FARMAKOLOGIE

A.1. Farmakodynamika

Studie farmakodynamiky musí sledovat dvě rozdílná hlediska:

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

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

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

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

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

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

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

A.2. Farmakokinetika

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

Farmakokinetické cíle lze rozdělit do dvou hlavních oblastí:

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

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

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

A.2.1. Biologická dostupnost/bioekvivalence

Vhodné studie biologické dostupnosti ke stanovení bioekvivalence se provedou

- v případě, kdy se provádí srovnání přípravku s upraveným složením s existujícím přípravkem,
- v případě, kdy se provádí srovnání nového způsobu nebo cesty podání se zavedeným způsobem či zavedenou cestou podání,
- ve všech případech uvedených v § 24 odst. 6 až 8 zákona.

B. SNÁŠENLIVOST U CÍLOVÝCH DRUHŮ ZVÍŘAT

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

Přípravek musí být podáván alespoň doporučenou cestou podání.

C. REZISTENCE

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

Kapitola II Požadavky na klinické hodnocení

1. Obecné zásady

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

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

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

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

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

Experimentální údaje musí být potvrzeny údaji získanými za praktických terénních podmínek.

Pokud může žadatel prokázat, že není schopen v případě konkrétních léčebných indikací předložit komplexní údaje o léčebném účinku, protože

- indikace, pro které je příslušný přípravek určen, se vyskytují tak vzácně, že u žadatele nelze oprávněně očekávat, že předloží vyčerpávající doklady,
- za aktuálního stavu vědeckých znalostí nelze předložit vyčerpávající informace, smí být rozhodnutí o registraci vydáno pouze za následujících podmínek:
- veterinární přípravek smí být dodáván pouze na veterinární předpis a smí být v určitých případech podáván pouze za přísného veterinárního dozoru;
- příbalová informace a veškeré další informace musí upozornit praktického veterinárního lékaře na skutečnost, že v některých konkrétních ohledech nejsou dostupné údaje týkající se příslušného přípravku doposud úplně.

2. Provedení hodnocení

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

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

Před zahájením jakéhokoliv hodnocení musí být získán a zaznamenán informovaný souhlas majitele zvířat. Majitel zvířat musí být zejména písemně informován o důsledcích, které má zařazení zvířat do hodnocení pro následné zacházení s ošetřenými zvířaty a pro získávání potravin od ošetřených zvířat. Kopie tohoto oznámení podepsaná a datovaná majitelem zvířat se zařadí do dokumentace hodnocení.

Pokud není hodnocení prováděno s využitím zaslepení, ustanovení zákona a jeho prováděcích předpisů (např. § 26c zákona), které se týkají údajů pro označování na obalu veterinárních

přípravků, se uplatní obdobně pro označování na obalu přípravků určených k použití ve veterinárních klinických hodnoceních. Ve všech případech se v označení na obalu uvedou výrazně a nesmazatelně slova „Pouze k použití ve veterinárním klinickém hodnocení“.

Kapitola III Údaje a dokumenty

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

1. Záznamy o předklinických pozorováních

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

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

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

Dále se u všech předklinických studií uvedou následující údaje:

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

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

2.1. Záznamy o klinických pozorováních

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

Předložené údaje mají následující formu:

- a) jméno, adresa, funkce a kvalifikace pověřeného zkoušejícího;
- b) místo a datum provedení ošetření; jméno a adresa majitele zvířat;
- c) podrobnosti o protokolu hodnocení s uvedením popisu použitých metod, včetně metod náhodného výběru a zaslepení, podrobnosti jako cesta podání, časový rozvrh podávání, dávka, identifikace zvířat zařazených do hodnocení, druh, plemeno nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav;
- d) způsob chovu a krmení, s uvedením složení krmiva a povahy a množství všech doplňkových látek obsažených v krmivu;
- e) anamnéza (co možná nejúplnější), výskyt a průběh všech interkurentních onemocnění;
- f) diagnóza a použité prostředky pro její stanovení;
- g) příznaky a závažnost onemocnění, pokud je v souladu s konvenčními kritérii;
- h) přesné určení přípravku pro klinické hodnocení použitého v hodnocení;
- i) dávkování přípravku, způsob, cesta a frekvence podávání a případná opatření přijatá při podávání (délka podání injekce atd.)
- j) délka trvání ošetřování a období následného pozorování;

- k) veškeré podrobnosti týkající se přípravků (jiných než zkoušený přípravek), které byly podány v období, kdy jsou zvířata vyšetřována, před nebo současně se zkoušeným přípravkem, a v případě současného podání podrobnosti o pozorovaných interakcích;
- l) veškeré výsledky klinických hodnocení (včetně nepříznivých nebo negativních výsledků) s úplným uvedením klinických pozorování a výsledků objektivních zkoušek působení (laboratorní vyšetření, fyziologické zkoušky) požadovaných pro hodnocení žádosti; uvedou se použité techniky a vysvětlí se význam všech odchylek ve výsledcích (například odchylky v metodě, odchylky mezi jednotlivci nebo účinek medikace) doložení farmakodynamického účinku u zvířat není samo o sobě dostatečné k odůvodnění závěrů týkajících se jakéhokoliv léčebného účinku;
- m) veškeré údaje o všech nezamýšlených účincích, ať jsou škodlivé či nikoliv, a o všech opatřeních přijatých v jejich důsledku; pokud je to možné, prošetří se příčinný vztah;
- n) účinek na užitkovost zvířat (např. snáška vajec, produkce mléka a reprodukční ukazatele);
- o) účinky na kvalitu potravin získaných od ošetřených zvířat, zejména jde-li o přípravky určené k použití jako stimulanty užitkovosti;
- p) závěr o každém individuálním případě, nebo, u hromadného ošetřování o každém hromadném případě.

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

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

2.2 Shrnutí a závěry klinických pozorování

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

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

Zkoušející na závěr vypracuje z experimentálních podkladů obecné závěry vyjadřující jeho stanovisko týkající se neškodnosti přípravku za navrhovaných podmínek použití, léčebného účinku přípravku, spolu s veškerými užitečnými informacemi vztahujícími se k indikacím a kontraindikacím, dávkování a průměrné délce léčby a popřípadě k veškerým pozorovaným interakcím s ostatními přípravky nebo doplňkovými látkami a veškerým zvláštním opatřením, která mají být přijímána v průběhu léčby, a klinickým příznakům předávkování.

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

3. Závěrečná expertní zpráva

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

B. Požadavky na imunologické veterinární přípravky

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

ČÁST 1

Souhrn registrační dokumentace

A. ADMINISTRATIVNÍ ÚDAJE

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

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

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

K administrativním údajům se připojí kopie dokumentu, který prokazuje, že výrobce má povolení výroby imunologických veterinárních přípravků podle § 41 zákona (spolu s krátkým popisem místa výroby). Navíc uvede seznam organismů, se kterými se zachází v místě výroby.

Žadatel předloží seznam zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopie veškerých souhrnů údajů o přípravku podle § 24 odst. 5 písm. j) a § 24 odst. 10 zákona, jak byly schváleny členskými státy Společenství, a seznam zemí, ve kterých byla žádost předložena.

B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku podle § 24 odst. 5 písm. j) a § 24 odst. 10 zákona.

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

C. ZPRÁVY EXPERTŮ

Podle § 24 odst. 11 a 12 zákona musí být zprávy expertů předloženy ke všem aspektům dokumentace.

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

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

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

ČÁST 2

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

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

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

A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH

Údaje a dokumentace, které musí být přiloženy k žádostem o registraci podle § 24 odst. 5 písm. c) zákona, se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

1. Kvalitativní údaje

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

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

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

2. „Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek imunologických veterinárních přípravků, se nehledě na použití ostatních ustanovení § 24 odst. 5 písm. c) zákona rozumí

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

3. Kvantitativní údaje

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

Pokud byla definována mezinárodní jednotka biologické účinnosti, použije se tato jednotka.

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

4. Farmaceutický vývoj

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

B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci se podle § 24 odst. 5 písm. d) zákona uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň

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

C. VÝROBA A KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN

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

V případě

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

nebo

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

která je vyráběna osobou odlišnou od žadatele, může žadatel zajistit, aby podrobný popis způsobu výroby, kontroly jakosti během výroby a validace procesu byly dodány výrobcem léčivé látky přímo příslušným orgánům. V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které mohou být nezbytné, aby žadatel převzal odpovědnost za přípravek. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí soulad mezi jednotlivými šaržemi a nezmění

výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumentace a údaje příkládané k žádosti o takovou změnu se dodají příslušným orgánům.

Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle § 24 odst. 5 písm. h) a i) zákona a podle § 24 odst. 6 až 8 zákona musí obsahovat výsledky zkoušek týkajících se kontroly jakosti všech použitých složek a předkládají se v souladu s následujícími ustanoveními.

1. Výchozí suroviny uvedené v lékopisech

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

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

Jsou-li složky v souladu s požadavky Evropského lékopisu, Českého lékopisu nebo lékopisu jednoho z členských států Společenství, považují se ustanovení § 24 odst. 5 písm. h) zákona za splněná. V tomto případě může být popis analytických metod nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

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

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

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

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

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

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

2. Výchozí suroviny neuvedené v lékopise

2.1. Výchozí suroviny biologického původu

Popis se uvede formou monografie.

Výroba vakcín musí být pokud možno založena na systému jednotné inokulace a na zavedených buněčných bankách. Pro výrobu imunologických veterinárních přípravků obsahujících séra se uvede původ, obecný zdravotní stav a imunologický stav zvířat, od kterých jsou získávána; musí být používány definované směsi surovin.

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

kontransfekci, přidané nebo deletované geny, biologické vlastnosti konečného systému a exprimované geny, číslo kopie a genetickou stabilitu.

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

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

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

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

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

V případě živých oslabených vakcín se předloží průkaz stability dosaženého oslabení inokula.

Pokud to požaduje veterinární ústav, předloží se vzorky biologické výchozí suroviny nebo činidel použitých v kontrolních postupech, aby mohl veterinární ústav zajistit provedení kontrolních zkoušek.

2.2. Výchozí suroviny, které nemají biologický původ

Popis se uvede formou monografie s následujícími náležitostmi

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

D. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ TÝKAJÍCÍ SE PREVENCE PŘENOSU ZVÍŘECÍCH SPONGIFORMNÍCH ENCEFALOPATIÍ

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

E. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ V PRŮBĚHU VÝROBNÍHO PROCESU

1. Údaje a dokumenty přiložené k žádosti o registraci obsahují podle § 24 odst. 5 písm. h) a i) zákona a § 24 odst. 6 až 8 zákona údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které

mohou být prováděny ve stadiu meziprojektu výrobního procesu za účelem ověření souladu výrobního procesu a konečného přípravku.

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

F. KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle § 24 odst. 5 písm. h) a i) zákona a § 24 odst. 6 až 8 zákona obsahují údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku. Pokud existují příslušné monografie a pokud se použijí zkušební postupy a limity jiné, než jsou ty, které jsou uvedeny v monografiích Evropského lékopisu, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v Českém lékopise či v lékopisu některého členského státu Společenství, předloží se průkaz, že by konečný přípravek, pokud by byl zkoušen podle daných monografií, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu. V žádosti o registraci se uvedou ty zkoušky, které jsou prováděny u reprezentativních vzorků každé šarže konečného přípravku. Uvede se frekvence zkoušek, které nejsou prováděny u každé šarže. Uvedou se limity pro propouštění.

1. Obecné vlastnosti konečného přípravku

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

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

2. Identifikace a stanovení obsahu léčivé látky či léčivých látek

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

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

Pokud je to nezbytné, provede se specifická zkouška identifikace.

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

3. Identifikace a stanovení obsahu adjuvans

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

4. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

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

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

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

5. Zkoušky bezpečnosti

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

6. Zkoušky na sterilitu a čistotu

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

7. Inaktivace

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

8. Reziduální vlhkost

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

9. Soulad mezi jednotlivými šaržemi

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

G. ZKOUŠKY STABILITY

Údaje a dokumentace přikládá se k žádosti o registraci podle § 24 odst. 5 písm. f) a h) zákona musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

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

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

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

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

ČÁST 3 Zkoušení bezpečnosti

A. ÚVOD

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

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

2. Údaje a dokumentace přikládané k žádosti o registraci podle § 24 odst. 5 písm. i) zákona musí být předloženy v souladu s požadavky oddílu B.

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

B. OBECNÉ POŽADAVKY

1. Zkoušky bezpečnosti se provádějí u cílových druhů.

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

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

C. LABORATORNÍ ZKOUŠKY

1. Bezpečnost podání jedné dávky

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

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

2. Bezpečnost jednoho podání zvýšené dávky

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

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

3. Bezpečnost po opakovaném podání jedné dávky

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

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

4. Vyšetření reprodukčních ukazatelů

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

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

5. Vyšetření imunitních funkcí

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

6. Zvláštní požadavky na živé vakcíny

6.1. Šíření vakcinačního kmene

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

6.2. Šíření ve vakcinovaném zvířeti

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

6.3. Reverze k virulenci oslabených vakcín

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

6.4. Biologické vlastnosti vakcinačního kmene

K co možná nejpresnějšímu stanovení charakteristických biologických vlastností vakcinačního kmene (např. neurotropismus) může být potřebné provedení dalších zkoušek.

6.5. Rekombinace nebo předávání genomu kmenů

Musí být diskutována pravděpodobnost rekombinace nebo předávání genomu s terénními nebo dalšími kmeny.

7. Studie reziduí

U imunologických veterinárních přípravků není za běžných okolností nutné provést studii reziduí. Pokud jsou však při výrobě imunologického veterinárního přípravku použity adjuvans a/nebo konzervační látky, posoudí se možnost veškerých reziduí, která zůstávají v potravinách. Pokud je to nezbytné, prošetří se účinky těchto reziduí. V případě živých vakcín proti zoonotickým onemocněním může být dále kromě studií popsanych v odstavci 6.2 požadováno stanovení reziduí v místě podání.

Předloží se návrh na ochrannou lhůtu a dostatečnost ochranné lhůty musí být diskutována ve vztahu k veškerým studiím reziduí, které byly provedeny.

8. Interakce

Musí být uvedeny veškeré známé interakce s dalšími přípravky.

D. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

S výjimkou odůvodněných případů, laboratorní výsledky se doplní podpůrnými údaji ze studií prováděných v terénních podmínkách.

E. EKOTOXICITA

Účelem studie ekotoxicity imunologického veterinárního přípravku je zhodnotit možné škodlivé účinky, které může použití přípravku způsobit životnímu prostředí, a stanovit veškerá bezpečnostní opatření, která mohou být nezbytná k omezení těchto rizik.

Hodnocení ekotoxicity je, s výjimkou žádostí předkládaných podle § 24 odst. 5 písm. i) zákona a § 24 odst. 6 až 8 zákona, povinné pro všechny žádosti o registraci imunologického veterinárního přípravku.

Toto hodnocení se za běžných okolností provádí ve dvou fázích.

První fáze hodnocení se provede vždy: zkoušející zhodnotí možný rozsah vystavení životního prostředí přípravku, jeho léčivým látkám nebo významným metabolitům, při zohlednění

- cílových druhů a navrhovaného způsobu použití (např. hromadné podání nebo podání jednotlivému zvířeti),
- způsobu podání, zejména pravděpodobného rozsahu, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí,
- možného vylučování přípravku, jeho léčivých látek nebo významných metabolitů ošetřenými zvířaty do životního prostředí, přetrvávání v těchto výměšcích,
- nakládání s nepoužitým přípravkem nebo odpady z tohoto přípravku.

Pokud závěry první fáze poukazují na možné vystavení životního prostředí přípravku, žadatel přikročí k druhé fázi a zhodnotí možnou ekotoxicitu přípravku. Pro tento účel posoudí rozsah a délku trvání vystavení životního prostředí přípravku a informace o fyzikálně-chemických, farmakologických a toxikologických vlastnostech látky získané při provádění dalších zkoušek a hodnocení požadovaných zákonem a jeho prováděcími předpisy. Pokud je to nezbytné, provedou se další vyšetření vlivu přípravku (půda, voda, vzduch, vodní systémy, necílové organismy).

Tato další vyšetření týkající se imunologických veterinárních přípravků nebo léčivých látek nebo případných vylučovaných metabolitů se provedou v souladu se zkušebními protokoly stanovenými v příloze V směrnice Rady 67/548/EHS ze dne 27. června 1967 o sblížování právních a správních předpisů týkajících se klasifikace, balení a označování nebezpečných látek, nebo pokud tyto protokoly dostatečně nepostihují celou problematiku, v souladu s dalšími mezinárodně uznávanými protokoly. Počet a typy zkoušek a kritéria pro jejich hodnocení závisí na stavu vědeckých znalostí v době, kdy je předložena žádost.

ČÁST 4

Zkoušky účinnosti

A. ÚVOD

1. Účelem hodnocení popsanych v této části je prokázat nebo potvrdit účinnost imunologického veterinárního přípravku. Veškerá tvrzení uváděná žadatelem s ohledem na vlastnosti, účinky a použití přípravku musí být v celém rozsahu podpořena výsledky specifických hodnocení obsažených v žádosti o registraci.

2. Údaje a dokumenty, které jsou předkládány s žádostí o registraci podle § 24 odst. 5 písm. i) zákona a § 24 odst. 6 až 8 zákona, musí být předloženy v souladu s níže uvedenými ustanoveními.

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

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

4. Před zahájením jakéhokoliv hodnocení musí být získán a dokumentován informovaný souhlas majitele zvířat, která mají být zařazena do hodnocení. Majitel zvířat musí být zejména písemně informován o následcích zařazení ošetřovaných zvířat do hodnocení s ohledem na další zacházení s těmito zvířaty nebo s ohledem na získávání potravin od ošetřených zvířat. Kopie tohoto oznámení podepsaná a datovaná majitelem zvířat je součástí dokumentace hodnocení.

5. Pokud není hodnocení prováděno s využitím zaslepení, použijí se ustanovení zákona a jeho prováděcích předpisů pro označování přípravků (například § 26c zákona) obdobně pro označení přípravků určených k použití ve veterinárních klinických hodnoceních. Ve všech případech se v označení uvedou výrazně a nesmazatelně slova „Pouze pro použití ve veterinárním klinickém hodnocení“

B. OBECNÉ POŽADAVKY

1. Volba vakcinačního kmene musí být zdůvodněna na základě epizootologických údajů.

2. Hodnocení účinnosti prováděné v laboratoři se provádí formou kontrolovaných hodnocení, s využitím neošetřovaných zvířat v kontrolních skupinách.

Obecně jsou tato hodnocení doplněna hodnoceními prováděnými za terénních podmínek, včetně neošetřovaných kontrolních zvířat.

Veškerá hodnocení se popíší pomocí dostatečně přesných podrobností, aby je bylo možno zopakovat v kontrolních hodnoceních prováděných na žádost příslušných orgánů. Zkoušející prokáže platnost veškerých použitých technik. Všechny výsledky se uvedou tak přesně, jak je to jen možné.

Musí být podány zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.

3. Účinnost imunologického veterinárního přípravku se prokáže pro všechny kategorie všech druhů, pro které je vakcinace doporučena, všemi doporučenými cestami podání a s využitím navrženého časového rozvrhu podávání. Odpovídajícím způsobem se zhodnotí vliv pasivně získaných a mateřských protilátek na účinnost vakcíny. Veškerá tvrzení týkající se nástupu a trvání ochrany se doloží údaji z hodnocení.

4. Musí být prokázána účinnost každé složky polyvalentních a kombinovaných imunologických veterinárních léčivých přípravků. Pokud je přípravek doporučen k podání v kombinaci s dalším veterinárním léčivým přípravkem nebo k současnému podání s dalším veterinárním přípravkem, musí být prokázáno, že jsou tyto přípravky kompatibilní.
5. Pokud je přípravek součástí vakcinačního schématu navrženého žadatelem, musí být prokázán účinek primovakcinace či revakcinace nebo přispění přípravku k účinnosti celého schématu.
6. Použitá dávka musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a obsahujícímu minimální titr nebo účinnost, pro kterou je žádost předložena.
7. Vzorky použité pro hodnocení účinnosti se získávají z šarže nebo šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsaným v žádosti o registraci.
8. V případě diagnostických imunologických veterinárních přípravků podávaných zvířatům žadatel uvede, jak mají být interpretovány reakce na přípravek.

C. HODNOCENÍ PROVÁDĚNÁ V LABORATOŘI

1. Prokázání účinnosti se zásadně provádí za řádně kontrolovaných laboratorních podmínek čelenží po podání imunologického veterinárního přípravku cílovému zvířeti za doporučených podmínek použití. Pokud je to možné, musí podmínky, za kterých je čelenž provedena, napodobovat přirozené podmínky infekce, například s ohledem na množství čelenžních organismů a způsob podání čelenže.
2. Pokud je to možné, stanoví se a dokumentuje imunitní mechanismus (buněčná/humorální imunita, místní/generalizovaná odpověď, třídy imunoglobulinů), který je zahájen po podání imunologického veterinárního přípravku cílovým zvířatům doporučenou cestou podání.

D. HODNOCENÍ PROVÁDĚNÁ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

1. S výjimkou odůvodněných případů se výsledky laboratorních hodnocení doplní údaji hodnocení prováděných v terénních podmínkách.
2. Pokud laboratorní hodnocení nemohou poskytnout podklady pro hodnocení účinnosti, je možné uznat pouze hodnocení provedená v terénních podmínkách.

ČÁST 5

Údaje a dokumenty týkající se zkoušení bezpečnosti a hodnocení účinnosti imunologických veterinárních léčivých přípravků

A. ÚVOD

Jako každá vědecká práce musí dokumentace týkající se bezpečnosti a účinnosti obsahovat úvod, ve kterém je definován předmět a jsou uvedeny zkoušky, které byly provedeny v souladu s částmi 3 a 4, a shrnutí, spolu s odkazy na publikovanou literaturu. Pokud nejsou některé ze zkoušek či hodnocení uvedených v částech 3 či 4 uvedeny, podá se odůvodnění.

B. LABORATORNÍ STUDIE

U všech studií musí být uvedeny následující údaje:

1. shrnutí;
2. název osoby, která studie provedla;
3. podrobný experimentální protokol, ve kterém je uveden popis metod, použitých zařízení a látek, podrobnosti, jako je druh, plemeno nebo linie zvířat, kategorie zvířat, odkud byla získána, jejich identifikace a počet, podmínky, za kterých byla držena a krmena (mimo jiné s uvedením, zda byla prosta specifikovaných patogenů nebo specifikovaných protilátek, typu a množství veškerých doplňkových látek obsažených v krmivu), dávka, cesta, rozvrh a data podání, popis použitých statistických metod;
4. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo, nebo zda nebyla nijak ošetřována;
5. všechna obecná a individuální pozorování a získané výsledky (s uvedením průměrů a standardních odchylek), příznivé i nepříznivé. Údaje se popíší dostatečně podrobně, aby bylo možné výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem. Primární údaje se předloží ve formě tabulek. K vysvětlení a doložení mohou být výsledky provázeny reprodukcemi záznamů, mikrosnímky atd.;
6. povaha, frekvence a trvání pozorovaných vedlejších účinků;
7. počet zvířat vyřazených předčasně ze studií a důvody pro jejich vyřazení;
8. statistické hodnocení výsledků, pokud to požaduje program zkoušení, a rozptyl v datech;
9. výskyt a průběh veškerých interkurentních onemocnění;
10. veškeré podrobnosti týkající se přípravků (jiných než zkoušený přípravek), které musely být podány v průběhu studie;
11. objektivní diskuse o získaných výsledcích, která vede k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

C. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

Údaje týkající se studií prováděných v terénních podmínkách musí být dostatečně podrobné, aby bylo možné přijmout objektivní stanovisko. Musí obsahovat následující náležitosti:

1. shrnutí;
2. jméno, adresu, funkci a kvalifikaci pověřeného zkoušejícího;
3. místo a datum podání, jméno a adresu majitele zvířete či zvířat;
4. podrobnosti o protokolu hodnocení, s uvedením popisu metod, použitých zařízení a látek, podrobnosti jako cesta podání, rozvrh podávání, dávka, kategorie zvířat, délka pozorování, sérologická odpověď a další vyšetření provedená u zvířat po podání;
5. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo, nebo zda nebyla nijak ošetřena;
6. identifikaci ošetřených zvířat a zvířat v kontrolních skupinách (podle situace hromadná nebo individuální), jako je druh, plemena nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav;
7. krátký popis způsobu chovu a výživy, s uvedením typu a množství veškerých doplňkových látek obsažených v krmivu;
8. veškeré údaje týkající se pozorování, parametrů užitkovosti a výsledků (s uvedením průměrů a směrodatných odchylek); pokud byly prováděny zkoušky a měření u jednotlivých zvířat, uvedou se individuální údaje;
9. veškerá pozorování a výsledky studií, příznivé i nepříznivé, s kompletním uvedením pozorování a výsledků objektivních zkoušek působení požadovaných pro hodnocení přípravku; uvedou se použité techniky a vysvětlí se význam všech odchylek ve výsledcích;

10. účinek na užitkovost zvířat (např. snášku vajec, mléčnou produkci, reprodukční ukazatele);
11. počet zvířat vyřazených předčasně ze studií a důvody pro jejich vyřazení;
12. povahu, frekvenci a trvání pozorovaných nežádoucích účinků;
13. výskyt a průběh jakýchkoliv interkurentních onemocnění;
14. veškeré podrobnosti týkající se přípravků (jiných než zkoušený přípravek), které byly podány před nebo současně se zkoušeným přípravkem nebo v období pozorování; podrobnosti o všech pozorovaných interakcích;
15. objektivní diskusi o získaných výsledcích, vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

D. OBECNÉ ZÁVĚRY

Uvedou se obecné závěry týkající se výsledků zkoušek a hodnocení provedených v souladu s částmi 3 a 4. Musí obsahovat objektivní diskusi o všech získaných výsledcích a vést k závěru o bezpečnosti a účinnosti imunologického veterinárního přípravku.

E. ODKAZY NA LITERATURU

Uvedou se podrobně odkazy na literaturu zmiňované ve shrnutí uvedeném v rámci oddílu A.

ODDÍL II POŽADAVKY NA OBSAH A ČLENĚNÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTACE PŘÍKLÁDANÝCH K ŽÁDOSTI O ZJEDNODUŠENOU REGISTRACI VETERINÁRNÍCH HOMEOPATICKÝCH PŘÍPRAVKŮ V SOULADU S § 24b ZÁKONA

K žádosti o zjednodušenou registraci veterinárních homeopatických přípravků se přikládají údaje a dokumenty dokládající zejména farmaceutickou jakost a homogenitu šarží příslušného přípravku.

K žádosti se přikládají vždy alespoň:

1. Administrativní údaje, obsahující
 - název přípravku,
 - označení základní látky či látek s uvedením vědeckého názvu nebo lékopisného názvu základní látky,
 - stupeň či stupně ředění,
 - způsob a cestu podání,
 - cílové druhy zvířat,
 - velikost balení, druh obalu,
 - obchodní firma, popřípadě název, a sídlo žadatele o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště žadatele o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí či výrobcích, neshoduje-li se s osobou žadatele o registraci,
 - počet a označení jednotlivých svazků dokumentace, charakteristiku předložených vzorků,
 - uvedení všech míst výroby a pro každé místo výroby s uvedením výrobních operací, které jsou zde prováděny a s dokladem, že výrobce je držitelem platného povolení k výrobě veterinárních přípravků v příslušném rozsahu,

- seznam zemí, kde je přípravek zaregistrován nebo kde je o jeho registraci žádáno, včetně kopií veškerých rozhodnutí o registraci či jiných povoleních k uvádění na trh, a seznam zemí, kde byla žádost o registraci přípravku zamítnuta či vzata zpět z důvodu bezpečnosti přípravku,
 - jeden nebo více vzorků nebo návrh vnitřního a vnějšího prodejního obalu přípravku.
2. Dokumentace obsahující údaje o způsobu výroby a kontroly základní látky či látek a dokládající údaje o homeopatické povaze základní látky či látek s odkazem na odbornou literaturu; v případě homeopatických imunologických veterinárních přípravků obsahujících látky biologického původu se dále uvede popis opatření k zajištění nepřítomnosti patogenních organismů v přípravku.
3. Výrobní a kontrolní dokumentace pro každou lékovou formu a popis způsobu ředění a potenciace.
4. Údaje prokazující stabilitu přípravku.

ODDÍL III

KRITÉRIA PRO DOKLÁDÁNÍ DOBRĚ ZAVEDENÉHO LÉČEBNÉHO POUŽITÍ SLOŽKY ČI SLOŽEK VETERINÁRNÍHO PŘÍPRAVKU V SOULADU S § 24 ODS. 6 PÍSM. B) ZÁKONA

K doložení, že složka či složky veterinárních přípravků, nejde-li o složky imunologických veterinárních přípravků, u kterých se dobře zavedené léčebné použití neuplatní, mají dobře zavedené léčebné použití s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, se použijí tato pravidla:

- a) doloží se doba, po kterou je složka či složky, které obsahuje veterinární přípravek, používány při poskytování veterinární péče, přičemž tato doba nezbytná pro doložení dobře zavedeného léčebného použití je obvykle alespoň deset roků od prvního systematického a dokumentovaného používání složky na území České republiky či členských států Společenství,
- b) doloží se veškeré aspekty bezpečnosti a účinnosti složky či složek pro všechny cílové druhy zvířat podle Oddílu I této přílohy formou odkazů na odbornou literaturu, kopií plných textů publikovaných v literatuře, monografií a přehledů publikované odborné literatury, popřípadě doplněnými studiiemi či hodnoceními provedenými žadatelem; předloží se veškeré dostupné příznivé i nepříznivé údaje,
- c) zvláštní pozornost se věnuje jakýmkoliv chybějícím údajům a předloží se zdůvodnění, že je doložena účinnost či přijatelná úroveň bezpečnosti pro jednotlivé cílové druhy zvířat, i když chybí některé údaje,
- d) předloží se podrobný popis postupu, který byl použit při vyhledávání publikované literatury a zdůvodnění pro zařazení příslušných odkazů k dané žádosti,
- e) zpráva experta zdůvodní závažnost a využitelnost všech předložených údajů, včetně údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku, který má být uveden na trh; zváží se, zda přípravek, pro který existují údaje v odborné literatuře, může být navzdory existujícím rozdílům považován za podobný přípravku, kterému bude udělena registrace,
- f) v předložené dokumentaci se dále zohledňují zkušenosti s jinými přípravky obsahujícími stejné složky po uvedení na trh.

ODDÍL IV

SESTAVENÍ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE

Údaje a dokumenty přikládané k žádostem o registraci jsou před předložením veterinárnímu ústavu sestaveny odborníky s nezbytnou technickou nebo odbornou kvalifikací.

Podle jejich příslušné kvalifikace je úlohou odborníků:

- a) provádět takovou činnost, která spadá do jejich specializace (analytická činnost, farmakologie a podobné experimentální vědy, klinická hodnocení), a popisovat objektivně získané výsledky kvalitativním a kvantitativním způsobem;
- b) popisovat svá pozorování v souladu s touto přílohou a uvádět
 1. v případě analytiků, zda veterinární přípravek odpovídá uvedenému složení, a uvést zdůvodnění kontrolních metod použitých výrobcem,
 2. v případě farmakologů a příslušně kvalifikovaných specialistů toxicitu veterinárního přípravku a pozorované farmakologické vlastnosti a dále, zda po podání veterinárního přípravku, za běžných podmínek použití a při dodržení doporučené ochranné lhůty, neobsahují potraviny získané od ošetřených zvířat rezidua, která by mohla představovat riziko pro zdraví spotřebitele,
 3. v případě klinických lékařů, zda u zvířat ošetřených veterinárním přípravkem zjistili účinky odpovídající informacím předloženým výrobcem podle § 24 odst. 5 až 8 zákona, zda je veterinární přípravek dobře snášen, jakou dávku navrhuje a jaké jsou kontraindikace a případné nežádoucí účinky;
- c) předkládat odůvodnění pro případné využití odkazů na zveřejněné údaje podle § 24 odst. 6 písm. b) zákona.

Obsah a členění souhrnu údajů o přípravku

A. V případě humánních přípravků se v souhrnu údajů o přípravku uvádějí následující údaje:

1. Název přípravku

2. Kvalitativní i kvantitativní složení

Uvádějí se léčivé látky, a to za použití jejich běžných názvů v latinské verzi; v případě, že tyto názvy nejsou stanoveny, se použijí obvyklé běžné názvy. Pomocné látky se uvedou pouze v případě, že jsou významné pro vlastnosti přípravku a jejich znalost je podstatná pro správné použití přípravku.

3. Léková forma

Lékovou formou se rozumí výsledná podoba přípravku, která je určena farmaceutickou formou přípravku, způsobem jeho podání, popřípadě i druhem obalu. Dále se uvádí popis přípravku.

4. Klinické údaje

4.1 *Terapeutické indikace*

Indikace se vztahují co nejpřesněji k výsledkům provedených klinických hodnocení. Vyznačuje se použití: léčba, prevence nebo diagnóza.

4.2 *Dávkování a způsob podání*

Uvádí se

- dávkování pro každou indikaci pro jednotlivé věkové kategorie a dávkování při jaterním či ledvinném selhání nebo při dialýze; dávkování se popíše velikostí dávky, intervalem mezi dávkami a dobou trvání léčby,
- nejvyšší denní dávka a nejvyšší dávka pro celou léčbu,
- doporučení pro sledování plazmatických hladin léčiva či jiných ukazatelů jeho účinků.

4.3 *Kontraindikace*

4.4 *Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití*

Uvádějí se

- upozornění na nežádoucí účinky farmakodynamické skupiny, do které je daný přípravek řazen, nebo daného přípravku za běžného způsobu užití,
- upozornění na nežádoucí účinky, ke kterým dochází ve zvláštních případech, zejména u starších osob a při ledvinném, jaterním nebo srdečním selhání,
- popis způsobu použití přípravku u rizikových skupin pacientů,
- postupy, jak předcházet nežádoucím účinkům,
- zvláštní opatření, která musí učinit pacient či osoba, která s přípravkem zachází, jde-li o imunobiologický přípravek.

4.5 *Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce*

Uvádějí se pouze klinicky významné interakce s přípravky použitými pro tutéž indikaci, interakce s přípravky pro jiné indikace a interakce související se způsobem života, např. interakce s potravinami.

Pro každou interakci se uvádí mechanismus, je-li známý; vliv na hladinu léčivé látky v plazmě a na laboratorní a klinické parametry; upozornění na kontraindikaci současného podání s jinými léčivými přípravky a případná opatření při současném užívání s jinými léčivými přípravky, zejména úprava dávkování.

4.6 Těhotenství a kojení

Uvádějí se

- výsledky reprodukčních a fertilitních studií na zvířatech; jde-li o humánní přípravek, zkušenosti s léčivem u lidí a posouzení rizika v jednotlivých obdobích těhotenství,
- možnost použití přípravku u těhotných žen a u žen ve fertilním věku,
- doporučení, zda pokračovat v kojení s udáním pravděpodobnosti a závažnosti výskytu nežádoucích účinků pro dítě; tyto údaje se uvádějí, jsou-li léčivá látka nebo její metabolity vylučovány do mateřského mléka.

Z pohledu vlivu na plod je třeba hodnotit všechny složky přípravku, nejen léčivou látku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Uvede se údaj o ovlivnění pozornosti. Na základě farmakodynamického profilu, hlášených nežádoucích účinků a ovlivnění pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů se rozdělují přípravky do 3 skupin ovlivnění pozornosti

- bezpečné nebo s nepravděpodobným ovlivněním,
- s pravděpodobností mírného ovlivnění,
- s pravděpodobností výrazného ovlivnění, potenciálně nebezpečné.

V případech pravděpodobného mírného nebo výrazného ovlivnění pozornosti se uvede varování.

4.8 Nežádoucí účinky

Uvede se výčet nežádoucích účinků, jejich četnost a závažnost. Uvedou se poznatky o konkrétním přípravku i poznatky o jeho jednotlivých složkách. Uvádí se též možnost vzniku závislosti.

4.9 Předávkování

Uvádějí se zkušenosti s předávkováním u zvířat; zkušenosti s předávkováním u lidí; léčba předávkování u lidí.

5. Farmakologické vlastnosti

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Uvádějí se

- farmakoterapeutická skupina, ATC kód
- mechanismus účinku, je-li znám,
- farmakodynamické vlastnosti, pokud mají vztah k použití přípravku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Uvádějí se

- podstatné informace o vlastnostech léčivé látky, zejména její absorpce a biologická dostupnost z lékové formy přípravku, včetně vlivu potravy, dále se uvádějí údaje o distribuci v organismu, biotransformaci a eliminaci,

- údaje získané u pacientů, zejména jakékoliv známé vztahy mezi plazmatickou či krevní koncentrací a terapeutickými či nežádoucími účinky a vliv věku, polymorfního metabolismu a patologických stavů na farmakokinetické ukazatele.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Uvádějí se veškeré informace, které jsou důležité pro lékaře z hlediska bezpečnosti přípravku při použití ve schválených indikacích a které nejsou uvedeny v jiné části souhrnu údajů o přípravku.

5.4 Dozimetrické údaje

Uvádějí se pouze v případě radiofarmak.

6. Farmaceutické údaje

6.1 Seznam pomocných látek

Uvedou se kvalitativně v českém názvosloví všechny pomocné látky obsažené v přípravku.

6.2 Inkompatibility

Uvádějí se

- fyzikální nebo chemické inkompatibility, které přicházejí v úvahu při mísení přípravků nebo při současném podávání,
- významnější problémy sorpce na injekční stříkačky.

6.3 Doba použitelnosti

Uvádí se doba použitelnosti v neporušeném obalu a, pokud je to potřebné, též po naředění, po přípravě dle návodu nebo po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uvedou se zvláštní opatření potřebná pro uchovávání přípravku, týkající se zejména teploty, světelných podmínek a vlhkosti, nebo se uvede, že uchovávání přípravku zvláštní opatření nevyžaduje.

6.5 Druh obalu a velikost balení

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Uvádějí se

- údaje o úpravě přípravku, jestliže přípravek není určen k přímému užití a je potřebné jej před podáním upravit,
- speciální pokyny v případě zvláštního způsobu použití nebo druhu obalu,
- nutnost použití speciálního zařízení k aplikaci přípravku,
- další požadavky na radiofarmaka připravovaná v čase potřeby, včetně kontroly jakosti připraveného radiofarmaka a popřípadě maximální doba uchovávání, po kterou bude jakýkoli meziproduct nebo radiofarmakum připravené k použití odpovídat příslušným specifikacím.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

Uvádí se obchodní firma, popřípadě název, a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště, jde-li o fyzickou osobu.

8. Registrační číslo

9. Datum první registrace / prodloužení registrace

10. Datum revize textu

B. V případě veterinárních přípravků se v souhrnu údajů o přípravku uvádějí následující údaje:

1. Název přípravku

2. Složení kvalitativní i kvantitativní

V případě léčivých látek se uvádějí úplné údaje, tj. kvalitativní i kvantitativní složení. V případě látek pomocných se uvádí pouze složení kvalitativní, další údaje se uvádějí v případě, že je to nezbytné z důvodu bezpečného používání přípravku.

Názvy látek se uvádějí mezinárodními nechráněnými názvy doporučenými Světovou zdravotnickou organizací; v případě že tyto názvy nejsou stanoveny, použijí se generické názvy či jiné odborné názvy.

3. Léková forma

Je popsána v souladu s Evropským lékopisem či Českým lékopisem. Pokud lékopis příslušné lékové formy neuvádí, smí být kombinací standardních lékových forem uvedených v lékopise takováto léková forma vytvořena.

4. Farmakologické vlastnosti, v případě veterinárních imunobiologických přípravků imunologické vlastnosti

Uvádí se zejména souhrnná prezentace každé léčivé látky, s uvedením:

- názvu léčivé látky,
- terapeutické skupiny v souladu se systémem klasifikace ATC vet,
- farmakologického účinku,
- skupiny látek, do které příslušné léčivé látky náleží,
- farmakodynamických vlastností - uvádí se farmakodynamická aktivita léčivé látky(látek) včetně mechanismu účinku,
- farmakokinetických vlastností,
- informací důležitých pro správné používání přípravku, zejména
- absorpce,
- distribuce,
- biotransformace,
- eliminace,
- vliv na životní prostředí.

Uvádí se ucelená informace týkající se možného nepříznivého působení na životní prostředí, včetně veškerých omezení při nakládání s odpady pocházejícími z ošetřených zvířat.

V případě přípravků používaných přímo v prostředí (např. přípravky pro ryby) se uvádí ucelená informace o vlivu na životní prostředí, jako např. akumulace, distribuce a eliminace v jednotlivých složkách životního prostředí.

V případě veterinárních imunobiologických přípravků se uvádí popis imunologických vlastností a charakteristik léčivé látky (látek) jako:

- vyvolání aktivní imunitní odpovědi,
- vyvolání aktivní imunitní odpovědi za účelem zajištění pasivní imunity pro potomstvo,

- zajištění pasivní imunity,
- diagnostika stavu imunity proti příslušné infekci v případě přípravků používaných k in vivo diagnostice,
- ovlivnění fyziologických funkcí cílových zvířat prostřednictvím ovlivnění imunitního systému,
- ovlivnění funkce imunitního systému cílových zvířat.

5. Klinické údaje

5.1 Cílové druhy

Uvádějí se druhy a kategorie zvířat.

5.2 Indikace s uvedením cílových druhů zvířat

Uvádějí se podrobně všechny indikace, pro které je veterinární přípravek určen. Dále se uvede, zda je přípravek určen pro profylaktické, léčebné či diagnostické účely.

5.3 Kontraindikace

Uvádějí se absolutní kontraindikace, kdy veterinární přípravek nesmí být podáván.

Uvádějí se kontraindikace zejména ve vztahu k cílovým druhům a kategoriím zvířat, ke způsobu a cestě podání či současnému podání jiných přípravků včetně jiných veterinárních přípravků. Kontraindikace mohou dále představovat konkrétní klinické diagnózy, interkurentní onemocnění, věk nebo pohlaví.

Pokud přípravek obsahuje léčivé látky, pro něž nebyly stanoveny maximální limity reziduí pro mléko či vejce, obsahuje tento oddíl příslušné informace a odkaz na bod 5.11 Ochranné lhůty.

5.4 Nežádoucí účinky

Uvádějí se ucelené informace o veškerých vedlejších, zvláště nežádoucích účincích, vyvolaných podáním příslušného veterinárního přípravku.

V tomto bodě se uvádí zejména:

- obecný popis,
- opatření, která jsou přijímána, aby se předešlo vzniku nežádoucímu účinku - s odkazem na bod 5.5,
- nežádoucí účinky objevující se s velmi nízkou frekvencí nebo s opožděným nástupem klinických příznaků, nebo které doposud nemusely být pozorovány v souvislosti s používáním příslušného přípravku, ale které se obecně vyskytují u jiných léčivých látek dané skupiny. Skutečnost, že se jedná o účinky vztažené na celou skupinu, musí být uvedena.

5.5 Zvláštní upozornění

Uvádějí se veškeré informace spojené se změnou bezpečnosti a účinnosti daného přípravku ve zvláštních situacích, jako například v případě ledvinného, jaterního, srdečního selhání, mladých a starých věkových kategorií zvířat apod.

Obecně se nejdříve uvádí relativní kontraindikace následovaná zvláštním upozorněním.

5.6 Březost a laktace

Uvádějí se informace nutné k bezpečnému používání veterinárního přípravku v období gravidity a laktace a v případě nosnic v období snášky.

Pokud je přípravek v období laktace či snášky kontraindikován, musí být tyto informace uvedeny v bodu 5.3.

Informace týkající se vlivu na fertilitu u obou pohlaví se uvádějí v bodech 5.3., 5.4. nebo 5.10.

5.7 Interakce s dalšími léčivými a další formy interakce

Uvádějí se klinicky významné interakce s dalšími použitými přípravky a veterinárními přípravky.

Uvádějí se informace o charakteru, mechanismu a účincích těchto interakcí a nápravných opatření.

5.8 Dávkování a způsob podávání

Dávkování pro jednotlivé cílové druhy zvířat, případně věkové kategorie, se popíše velikostí dávky, intervalem mezi podáním jednotlivých dávek a délkou léčby.

Dávka se uvádí v množství léčivé látky na kg živé hmotnosti. Kromě toho se uvádí i další způsoby dávkování, maximální dávka na místo podání, maximální denní dávku apod.

Uvádí se způsob podávání včetně cesty a místa podávání včetně instrukce pro správné použití (např. asepticky, nalačno, apod.). Dále se uvedou veškeré speciální pomůcky nutné k podání veterinárního přípravku. U veterinárních přípravků, které jsou podávány v krmivu nebo ve vodě se specifikují veškeré úpravy dávky pro zvířata trpící nechutenstvím.

5.9 Předávkování (příznaky, první pomoc, antidota)

Uvádějí se následující informace:

- klinické příznaky, jejich charakter, nástup, závažnost, trvání,
- první pomoc,
- antidota,
- dostupná symptomatická léčba.

5.10 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Uvádějí se podrobné, jasné a přesné informace o veškerých fyzikálně chemických, farmakologických, toxikologických či klinických údajích, jejichž znalost je nezbytná k zajištění bezpečného a účinného používání veterinárního přípravku.

5.11 Ochranné lhůty

Uvádí se doba od skončení podávání veterinárního přípravku, po kterou jím může být nepříznivě ovlivněna zdravotní nezávadnost živočišných produktů.

Ochranné lhůty se uvádí ve dnech, v případě mléka mohou být vyjádřeny v hodinách, u ryb se uvádí ve stupňodnech.

5.12 Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární přípravek zvířatům

Uvádí se rizika plynoucí z charakteru přípravku, při jeho přípravě a používání.

Uvádějí se ochranné prostředky, pokyny pro první pomoc při kontaktu s veterinárním přípravkem, upozornění na možnou hypersensitivitu a další.

6. Farmaceutické údaje

6.1 Inkompatibility

Uvádí se informace o fyzikálních nebo chemických inkompatibilitách přípravku s dalšími přípravky, se kterými bude daný přípravek pravděpodobně ředěn, míšen nebo které budou podávány současně s daným přípravkem.

V případě přípravků ředěných před parenterálním podáním se dále uvádí adsorpce přípravku na injekční stříkačky, či velkoobjemové parenterální obaly.

V případě medikovaných premixů se dále uvádí veškerá omezení týkající se typu krmiva, pro které je premix určen.

6.2 Doba použitelnosti

Uvádí se doba použitelnosti v neporušeném obalu, po naředění či rekonstituci dle návodu k použití a nebo po prvním otevření. Tyto informace se uvádějí i v případě vícedávkových veterinárních přípravků, medikovaných premixů a medikovaných krmiv.

6.3 Uchovávání

Uvádí se informace nezbytné ke správnému uchovávání přípravku, zejména teplota, expozice ke světlu a vlhkost. Pokud činí rozmezí skladovacích teplot 15 - 25 st. C a jde-li o prostředí suché, potom se v podmínkách uchovávání uvede, že nejsou požadovány zvláštní podmínky pro uchovávání; v případě potřeby se uvedou pouze zvláštní požadavky na přístup světla.

6.4 Druh obalu a velikost balení

Uvádí se výstižný popis použitého obalu a velikost (objem) konečného prodejního balení, včetně:

- objemu plnění,
- typu obalu,
- materiálu primárního obalu,
- přiložených speciálních pomůcek,
- velikosti balení.

Pokud je přípravek před vlastním použitím jakkoliv upravován, uvádí se:

- údaje o úpravě přípravku, jestliže je nutné přípravek před vlastním podáním jakkoliv upravit,
- speciální pokyny v případě zvláštního způsobu použití nebo druhu obalu.

6.5 Zvláštní opatření pro zneškodnění nepoužitelného (§ 50 zákona) veterinárního přípravku

Uvádějí se informace nezbytné k bezpečnému zneškodnění nepoužitelného veterinárního přípravku a prostředků použitých k podání tohoto přípravku zvířatům a případně odpadů pocházejících z použití příslušného veterinárního přípravku. Dále se uvádí veškerá omezení při nakládání s odpady pocházejícími z ošetřených zvířat.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

Uvádí se obchodní firma, popřípadě název, a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště, jde-li o fyzickou osobu.

7.1 Registrační číslo

7.2 Datum registrace a prodloužení registrace

7.3 Datum poslední revize textu

Obsah a členění příbalové informace

A. Požadavky na obsah a členění příbalové informace humánních přípravků

1. Údaje uvedené v příbalové informaci musí být v souladu se souhrnem údajů o přípravku.
2. V příbalové informaci se uvádějí následující údaje:
 - a) název přípravku doplněný běžným názvem léčivé látky v případě, že přípravek obsahuje pouze 1 léčivou látku a název přípravku je smyšlený; pokud je přípravek dostupný v několika lékových formách nebo několika silách, musí být léková forma anebo síla (např. pro kojence, pro děti, pro dospělé) součástí názvu přípravku,
 - b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah všech léčivých látek vyjádřený běžným názvem v latinské verzi a kvalitativně vyjádřený obsah pomocných látek za použití jejich českých názvů, a to pro každou variantu,
 - c) léková forma a velikost balení udaná jako hmotnost, objem či počet dávek, a to pro každou variantu přípravku,
 - d) farmakoterapeutická skupina nebo způsob účinku v pojmech snadno srozumitelných pro pacienta,
 - e) obchodní firma, popřípadě název, a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci,
 - f) terapeutické indikace,
 - g) kontraindikace,
 - h) zvláštní upozornění zaměřené na bezpečné užití přípravku, zejména možnost ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje,
 - i) interakce s jinými přípravky a jiné interakce související se způsobem života, zejména interakce s potravou,
 - j) dávkování, zejména velikost dávky, frekvence podávání, časový údaj, kdy se má nebo musí přípravek podávat, a doba trvání léčby, pokud by měla být omezena, popřípadě se uvedou opatření v případě předávkování, způsob, jak postupovat, jestliže nebyla užitá jedna nebo více dávek, či poukaz na riziko dopadů přerušení podávání,
 - k) zvláštní podmínky používání pro určité kategorie uživatelů (např. děti, těhotné nebo kojící ženy, starší osoby, osoby se zvláštními patologickými stavy),
 - l) informace o pomocných látkách, jejichž znalost je důležitá pro bezpečné a účinné použití přípravku a jsou zahrnuty v pokynech vydávaných Komisí,
 - m) způsob podání, v případě potřeby i cesta podání,
 - n) popis nežádoucích účinků, které se mohou objevit při schváleném používání přípravku, a v případě potřeby také opatření, která se při jejich výskytu provedou; uvede se výzva, aby pacient oznámil svému lékaři nebo lékárníkovi jakýkoliv nežádoucí účinek, který není uveden v příbalové informaci,
 - o) odkaz na údaj o ukončení použitelnosti uvedený na obalu a upozornění na zákaz používání přípravku po uplynutí doby použitelnosti, popřípadě na určité viditelné známky snížené jakosti přípravku,
 - p) zvláštní opatření pro uchovávání,
 - r) datum poslední revize textu příbalové informace.

3. V případě radiofarmak, radionuklidových generátorů, kitů pro radiofarmaka nebo radionuklidových prekursorů se k balení přikládá podrobná příbalová informace, přičemž text této informace je v souladu s ustanoveními bodu 2. Kromě toho informace zahrnuje všechna opatření v souladu se zvláštním právním předpisem,¹²⁾ která má uživatel a pacient učinit během přípravy a podání přípravku, a zvláštní opatření pro zneškodnění vnitřního obalu a jeho nepoužitého obsahu.

4. V případě homeopatických přípravků registrovaných postupem podle § 24a zákona se kromě zřetelného uvedení slov „homeopatický přípravek“ v příbalové informaci uvede:

- a) název přípravku,
- b) název základní látky či látek vyjádřený běžným názvem v latinské verzi, za kterými následuje stupeň ředění a kvalitativně vyjádřený obsah pomocných látek za použití jejich českých názvů,
- c) obchodní firma, popřípadě název, a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci,
- d) způsob podání a v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání,
- e) odkaz na údaj o ukončení použitelnosti uvedený na obalu a upozornění na zákaz používání přípravku po uplynutí doby použitelnosti, popřípadě na určité viditelné známky snížené jakosti přípravku,
- f) léková forma,
- g) velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku,
- h) v případě potřeby zvláštní opatření pro uchovávání,
- i) upozornění „Používejte podle rady odborníka na homeopatii“ či jiné zvláštní upozornění, pokud je pro přípravek nezbytné,
- j) datum poslední revize textu příbalové informace,
- k) informace „U přípravku nebyl požadován důkaz účinnosti“,
- l) upozornění pro uživatele, aby se poradil s lékařem, jestliže příznaky při používání přípravku přetrvávají.

5. Součástí příbalové informace mohou být symboly nebo piktogramy určené k vysvětlení určitého údaje uvedeného na obalu přípravku nebo v příbalové informaci, případně další údaje, které jsou užitečné pro zdravotní osvětu. Tyto údaje jsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku.

B. Požadavky na obsah a členění příbalové informace veterinárních přípravků

1. Údaje uvedené v příbalové informaci musí být v souladu s údaji a dokumentací přiloženými k žádosti o registraci a se souhrnem údajů o přípravku.

2. V příbalové informaci se uvádějí zejména následující údaje:

- a) obchodní firma, popřípadě název, a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště držitele rozhodnutí

¹²⁾ Zákon č. 18/1997 Sb., o mírovém využívání jaderné energie a ionizujícího záření (atomový zákon) a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci,

- b) název veterinárního přípravku a kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah všech léčivých látek; pokud existují, použijí se vždy mezinárodní nechráněné názvy doporučené Světovou zdravotnickou organizací;
- c) indikace;
- d) kontraindikace a nežádoucí účinky,
- e) druh či druhy zvířat, pro které je veterinární přípravek určen, dávkování u jednotlivých druhů, způsob a cesta podání a informace o správném podávání,
- f) ochranná lhůta, i v případě, že je veterinární přípravek bez ochranných lhůt, jde-li o veterinární přípravky určené k podání zvířatům, od kterých jsou získávány potraviny určené k výživě člověka,
- g) podmínky uchovávání,
- h) zvláštní upozornění,
- i) zvláštní opatření pro likvidaci nepoužitého přípravku, případně odpadu, který pochází z tohoto přípravku.

3. V případě veterinárních homeopatických přípravků, které nejsou registrovány postupem podle § 24b zákona, se v příbalové informaci uvedou kromě údajů podle bodu 2 zřetelně slova „Homeopatický veterinární léčivý přípravek“.

4. V případě veterinárních homeopatických přípravků registrovaných postupem podle § 24b zákona se v příbalové informaci uvedou následující údaje:

- a) název přípravku,
- b) vědecký název základní látky nebo základních látek, za kterým následuje stupeň ředění s využitím symbolů lékopisu použitého v souladu s § 2 odst. 10 zákona,
- c) obchodní firma, popřípadě název, a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci,
- d) způsob podání a v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání,
- e) léková forma,
- f) velikost balení, udaná jako hmotnost či objem přípravku, nebo počet dávek či množství jednotek lékové formy,
- g) způsob uchovávání,
- h) cílové druhy zvířat,
- i) zvláštní upozornění,
- j) zřetelná informace „Veterinární homeopatický léčivý přípravek bez schválených léčebných indikací“.

5. Součástí příbalové informace mohou být symboly nebo piktogramy určené k vysvětlení určitého údaje uvedeného na obalu přípravku nebo v příbalové informaci, případně další údaje, které jsou užitečné pro správné používání veterinárního přípravku. Tyto údaje jsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku.

Údaje uváděné na obalu přípravku

A. Údaje uváděné na obalu humánních přípravků

1. Na vnějším obalu přípravku, popřípadě na vnitřním obalu, jestliže vnější obal neexistuje, se uvádějí následující údaje:

- a) název přípravku doplněný běžným názvem léčivé látky v případě, že přípravek obsahuje pouze jednu léčivou látku a název přípravku je smyšlený; pokud je přípravek dostupný v několika lékových formách nebo několika silách, musí být léková forma anebo síla (podle potřeby pro kojence, pro děti nebo pro dospělé) zahrnuty do názvu přípravku,
- b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah léčivých látek v jednotce dávky nebo podle podávané formy v daném objemu či hmotnosti, za použití jejich běžných názvů v latinské verzi,
- c) léková forma a velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku,
- d) seznam pomocných látek, které mají prokazatelné účinky na organismus a jsou zahrnuty v pokynech vydávaných Komisí; jestliže se jedná o injekce, topické či oční přípravky, uvádějí se veškeré pomocné látky; názvy pomocných látek se uvádějí v českém jazyce,
- e) způsob podání; v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání,
- f) upozornění, že přípravek musí být uchováván mimo dosah dětí,
- g) zvláštní upozornění, zejména možnost ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, jestliže je to pro daný přípravek potřebné,
- h) údaj o ukončení použitelnosti (měsíc, rok),
- i) zvláštní opatření pro uchovávání,
- j) zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého přípravku, případně odpadu, který pochází z tohoto přípravku, vyžaduje-li to potřeba omezit nepříznivé důsledky jeho působení na životní prostředí, v souladu se zvláštními právními předpisy¹³⁾,
- k) obchodní firma, popřípadě název, a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu,
- l) registrační číslo přípravku,
- m) číslo šarže,
- n) v případě výdeje bez lékařského předpisu návod k použití přípravku.

2. Na vnitřním obalu se uvádějí údaje uvedené v bodě 1; výjimkou jsou

- a) blistry umístěné ve vnějších obalech označených v souladu s bodem 1, na kterých se uvádí
 1. název přípravku,
 2. držitel rozhodnutí o registraci přípravku,
 3. údaj o ukončení použitelnosti,
 4. číslo šarže;
- b) ampule všech velikostí a ostatní obaly, které neumožňují čitelné umístění všech údajů vyžadovaných v bodě 1, na kterých se uvádí
 1. název přípravku, popřípadě také síla a cesta podání,
 2. způsob podání,

¹³⁾ Například zákon č. 185/2001 Sb., o odpadech a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů, zákon č. 477/2001 Sb., o obalech a o změně některých zákonů (zákon o obalech), ve znění pozdějších předpisů.

3. údaj o ukončení použitelnosti,
4. číslo šarže,
5. velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku.

3. V případě přípravků obsahujících radionuklidy se vnější a vnitřní obal označuje v souladu se zvláštním právním předpisem.¹²⁾ Označení na stínícím obalu obsahuje údaje uvedené v bodě 1. Kromě toho označení na stínícím obalu plně vysvětluje kódování použité na lahvičce a uvádí se tam, kde je to nezbytné, k danému času a datu množství radioaktivity na dávku nebo na lahvičku a počet tobolek nebo pro kapaliny počet mililitrů ve vnitřním obalu. Lahvička se označí těmito informacemi:

- a) názvem nebo kódem přípravku včetně názvu nebo chemické značky radionuklidu,
- b) identifikací šarže a datem ukončení použitelnosti,
- c) mezinárodním symbolem pro radioaktivitu,
- d) jménem výrobce,
- e) množstvím radioaktivity, kde je to nezbytné, k danému času a datu množství radioaktivity na dávku nebo na lahvičku a počet tobolek nebo pro kapaliny počet mililitrů ve vnitřním obalu.

4. V případě homeopatických přípravků registrovaných postupem podle § 24a zákona se kromě zřetelného uvedení slov „homeopatický přípravek“ v označení na obalu uvede:

- a) název přípravku,
- b) název základní látky či látek vyjádřený běžným názvem v latinské verzi, za kterými následuje stupeň ředění, seznam pomocných látek, které mají prokazatelné účinky na organismus a jsou zahrnuty v pokynech vydávaných Komisí; jestliže se jedná o injekce, topické či oční přípravky, uvádějí se veškeré pomocné látky; názvy pomocných látek se uvádějí v českém jazyce,
- c) obchodní firma, popřípadě název, a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu,
- d) způsob podání a v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání,
- e) údaj o ukončení použitelnosti (měsíc, rok),
- f) léková forma,
- g) velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku,
- h) v případě potřeby zvláštní opatření pro uchovávání,
- i) zvláštní upozornění, pokud je pro přípravek nezbytné,
- j) číslo šarže,
- k) registrační číslo,
- l) informace „U přípravku nebyl požadován důkaz účinnosti“,
- m) upozornění pro uživatele, aby se poradil s lékařem, jestliže příznaky při používání přípravku přetrvávají.

5. Součástí označení na vnějším obalu přípravku mohou být symboly nebo piktogramy určené k vysvětlení určitého údaje uvedeného na obalu přípravku nebo v příbalové informaci, případně další údaje, které jsou užitečné pro zdravotní osvětu. Tyto údaje jsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku.

6. Na vnějším obalu přípravků se uvede v podobě čárového kódu třináctimístný evropský zbožíový kód (EAN), který je odlišný pro každý konkrétní kód přidělený ústavem (§ 26 odst. 7 zákona).

7. Na vnějším obalu lze uvést informaci o způsobu výdeje či prodeje přípravku, a to těmito slovy: „Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis“ nebo „Výdej léčivého přípravku možný bez lékařského předpisu“ nebo „Léčivý přípravek je zařazen mezi vyhrazená léčiva“.

B. Údaje uváděné na obalu veterinárních přípravků

1. Údaje uváděné na vnějších a vnitřních obalech musí být v souladu s údaji a dokumentací přiloženými k žádosti o registraci a se souhrnem údajů o přípravku.

2. Na vnějších a vnitřních obalech uvádí zejména následující údaje:

- a) název přípravku doplněný běžným názvem léčivé látky v případě, že přípravek obsahuje pouze jednu léčivou látku a název přípravku je smyšlený,
- b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah účinných látek v jednotce lékové formy nebo podle podávané formy v daném objemu či hmotnosti, za použití běžných názvů léčivých látek,
- c) číslo šarže výrobce,
- d) registrační číslo,
- e) obchodní firma, popřípadě název, a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcu, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci,
- f) druh či druhy zvířat, pro které je veterinární léčivý přípravek určen; způsob a cesta podání,
- g) ochranná lhůta, i v případě, že je veterinární přípravek bez ochranných lhůt, jde-li o veterinární přípravky určené k podání zvířatům, od kterých jsou získávány potraviny určené k výživě člověka,
- h) srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti;
- i) způsob uchovávání;
- j) zvláštní opatření pro likvidaci nepoužitého přípravku, případně odpadu, který pochází z tohoto přípravku,
- k) zvláštní upozornění,
- l) slova „Pouze pro zvířata“;

léková forma a obsah vyjádřený hmotností, objemem, počtem jednotek lékové formy či počtem dávek mohou být uvedeny pouze na vnějším obalu. Pokud jde o vyjádření obsahu léčivých látek podle písmene b), uplatní se požadavky pro vyjádření léčivých látek stanovené v příloze č. 2.

3. V případě ampulí lze uvádět údaje podle bodu 2 pouze na vnějším obalu. Na vnitřních obalech však musí být uvedeny vždy následující údaje:

- a) název veterinárního přípravku,
- b) množství léčivé látky či léčivých látek,
- c) cesta podání,
- d) číslo šarže výrobce,
- e) datum ukončení použitelnosti,
- f) slova „Pouze pro zvířata“.

4. V případě malých jednodávkových obalů jiných než ampule, na které není možné umístit údaje uvedené v bodu 3, lze údaje podle bodu 2 uvádět pouze na vnějším obalu.

5. Pokud neexistuje vnější obal, musí být veškeré údaje podle bodů 2 až 4 uvedeny na vnitřním obalu.
6. V případě veterinárních homeopatických přípravků, které nejsou registrovány postupem podle § 24b zákona, se na vnějším a vnitřním obalu uvedou kromě údajů podle bodů 2 až 4 dále zřetelně slova „Homeopatický veterinární léčivý přípravek“.
7. V případě veterinárních homeopatických přípravků registrovaných postupem podle § 24b zákona se na obalu uvedou následující údaje:
- a) název přípravku,
 - b) vědecký název základní látky nebo základních látek, za kterým následuje stupeň ředění s využitím symbolů lékopisu použitého v souladu s § 2 odst. 10 zákona,
 - c) obchodní firma, popřípadě název, a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a bydliště držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci,
 - d) způsob podání a v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání,
 - e) srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc, rok),
 - f) léková forma,
 - g) velikost balení, udaná jako hmotnost či objem přípravku, nebo počet dávek či množství jednotek lékové formy,
 - h) způsob uchovávání,
 - i) cílové druhy zvířat,
 - j) zvláštní upozornění,
 - k) číslo šarže výrobce,
 - l) registrační číslo,
 - m) zřetelná informace „Veterinární homeopatický léčivý přípravek bez schválených léčebných indikací“.

**Obsah dokumentace předkládané s žádostí o registraci nebo změnu registrace u
humánního přípravku navrženého pro výdej bez lékařského předpisu nebo pro zařazení
mezi vyhrazená léčiva**

1. Kritické hodnocení důsledků dostupnosti přípravku bez lékařského předpisu.
2. Údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku
 - a) prokazující nízkou toxicitu a skutečnost, že u přípravku nebyla nalezena klinicky významná reprodukční toxicita, genotoxicita a kancerogenita,
 - b) délka, rozsah a zkušenost s používáním přípravků obsahujících danou léčivou látku, zvláště se zřetelem ke způsobu podání a lékové formě přípravku navrženého pro výdej bez lékařského předpisu; doloží se seznam států, ve kterých je přípravek možno vydávat bez lékařského předpisu, s uvedením data, kdy byl tento způsob výdeje v jednotlivých státech schválen,
 - c) informace o nežádoucích účincích léčivé látky, včetně případných nežádoucích účinků zaznamenaných při výdeji bez lékařského předpisu, a to ve vztahu k rozsahu a způsobu jejího použití,
 - d) periodicky aktualizovaná zpráva o bezpečnosti přípravku podle přílohy č. 8, včetně zdůvodnění využitelnosti údajů, které byly získány za podmínek výdeje na lékařský předpis,
 - e) pravděpodobnost vzniku interakcí s jinými léčivými látkami a potravou a jejich možné následky,
 - f) možné následky nedodržení pokynů k použití,
 - g) možné následky užití přípravku, jestliže pacient nesprávně určil svůj zdravotní stav nebo příznaky onemocnění,
 - h) možné následky nesprávného nebo opožděného rozpoznání pacientova zdravotního stavu nebo příznaků onemocnění v důsledku samoléčby, v případě veterinárních přípravků možné následky nesprávného nebo opožděného rozpoznání zdravotního stavu zvířete nebo příznaků onemocnění v důsledku léčby prováděné chovatelem.
3. Odůvodnění doporučené doby léčby v navržených indikacích, vztah doporučené doby léčby k velikosti balení, případně údaje o účinnosti přípravku, je-li použit za podmínek výdeje bez lékařského předpisu.
4. Návrh příbalové informace v rozsahu a členění uvedeném v příloze č. 4 a návrh údajů uváděných na obalu v rozsahu a členění uvedeném v příloze č. 5. Návrh příbalové informace obsahuje zejména vymezení
 - a) podmínek, kdy je možné použití přípravku bez konzultace s lékařem,
 - b) doby, po kterou je možné přípravek používat bez konzultace s lékařem,
 - c) okolností v průběhu léčby, za nichž je třeba vyhledat lékaře.
5. Odůvodnění vhodnosti obalu pro výdej bez lékařského předpisu.
6. U žádosti o změnu registrace týkající se změny způsobu výdeje přípravku se informace v bodech 1 až 5 využijí přiměřeně.
7. Požadavky uvedené v bodě 2 se vztahují na homeopatické přípravky přiměřeně.

8. V případě žádosti o zařazení přípravku mezi vyhrazená léčiva se tento požadavek samostatně zdůvodní, a to s využitím bodů 1 až 5 přiměřeně.

Příloha č. 7 k vyhlášce č. 288/2004 Sb.

Vymezení změn typu I

Mezi změny typu I se řadí následující změny; předpokladem zařazení mezi změny typu I je splnění podmínek uvedených u každé podkategorie a vypsání pod každou změnou.

Název změny / podmínky, které mají být splněny		Typ
1.	Změna názvu a/nebo adresy držitele rozhodnutí o registraci Podmínky: Držitel rozhodnutí o registraci musí zůstat totožným.	IA
2.	Změna názvu přípravku Podmínky: Je vyloučena záměna s názvy existujících přípravků nebo s mezinárodním nechráněným názvem (INN).	IB
3.	Změna názvu léčivé látky Podmínky: Léčivá látka musí zůstat stejná.	IA
4.	Změna názvu a/nebo adresy výrobce léčivé látky, pokud není k dispozici certifikát shody s Evropským lékopisem Podmínky: Místo výroby musí zůstat stejné.	IA
5.	Změna názvu a/nebo adresy výrobce konečného přípravku Podmínky: Místo výroby musí zůstat stejné.	IA
6.	Změna kódu ATC a) humánní přípravky Podmínky: Změna následuje po přidělení nebo změně kódu ATC Světovou zdravotnickou organizací.	IA
	b) veterinární přípravky Podmínky: Změna následuje po přidělení nebo změně kódu ATC Vet.	IA
7.	Nahrazení nebo přidání místa výroby pro část nebo celý proces výroby konečného přípravku a) sekundární balení pro všechny typy lékových forem Podmínky: 1, 2 (viz níže)	IA
	b) místo primárního balení 1. pevné lékové formy, např. tablety a kapsle Podmínky: 1, 2, 3, 5	IA
	2. polotuhé nebo tekuté lékové formy Podmínky: 1, 2, 3, 5	IB
	3. tekuté lékové formy (suspenze, emulze) Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5	IB
	c) všechny další výrobní operace kromě propouštění šarží Podmínky: 1, 2, 4, 5	IB
	Podmínky: 1. Uspokojivá inspekce, provedená během posledních tří let inspekčním orgánem jednoho z členských států EHP nebo země, mezi níž a EU existuje funkční dohoda o vzájemném uznávání správné výrobní praxe (SVP). 2. Místo má příslušné povolení (k výrobě lékové formy nebo daného přípravku). 3. Nejedná se o sterilní přípravek. 4. Je k dispozici schéma validace nebo byla úspěšně provedena validace výroby v novém místě podle současného protokolu minimálně u tří výrobních šarží. 5. Nejedná se o biologický léčivý přípravek.	
8.	Změna v propouštění šarží a zkoušení / kontrole jakosti konečného přípravku a) nahrazení nebo přidání místa, kde se provádí kontrola / zkoušení šarží Podmínky: 2, 3, 4 (viz níže)	IA
	b) nahrazení nebo přidání výrobce odpovědného za propouštění šarží 1. nezahrnuje kontrolu / zkoušení šarží Podmínky: 1, 2	IA
	2. zahrnuje kontrolu / zkoušení šarží Podmínky: 1, 2, 3, 4	IA
	Podmínky: 1. Výrobce odpovědný za propouštění šarží musí mít sídlo v EHP. 2. Místo má příslušné oprávnění. 3. Nejedná se o biologický léčivý přípravek. 4. Převedení metod z předcházejícího na nové místo nebo do nové zkušební laboratoře bylo úspěšně dokončeno.	
9.	Vypuštění některého místa výroby (včetně místa výroby léčivé látky, meziprojektu nebo konečného přípravku, místa balení, výrobce odpovědného za propouštění šarží a místa, kde se provádí kontrola šarží) Podmínky: Žádné	IA
10.	Malá změna výrobního procesu léčivé látky	IB

Podmínky:			
1. Nedochází ke změně kvalitativního ani kvantitativního profilu nečistot nebo fyzikálně-chemických vlastností.			
2. Léčivou látkou není biologická látka.			
3. Způsob syntézy se nemění, tj. zůstávají stejné meziproducty. U rostlinných léčivých přípravků se nemění geografický zdroj a produkce rostlinné látky ani způsob výroby přípravku.			
11.	Změna velikosti šarže léčivé látky nebo meziproductu		
a)	do desetinásobku oproti původní velikosti šarže schválené při udělení registrace	Podmínky: 1, 2, 3, 4 (viz níže)	IA
b)	zmenšení velikosti šarže	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5	IA
c)	více než desetinásobek oproti původní velikosti šarže schválené při udělení registrace	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IB
Podmínky:			
1. Jen takové změny výrobního postupu, které jsou vyvolány přechodem na větší výrobní šarži, např. použitím zařízení jiné velikosti.			
2. Pro navrhovanou velikost šarže by měly být k dispozici výsledky zkoušek alespoň dvou šarží odpovídající specifikaci.			
3. Léčivou látkou není biologická látka.			
4. Změna nemá vliv na reprodukovatelnost procesu.			
5. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.			
12.	Změna specifikace léčivé látky nebo výchozí suroviny / meziproductu / činidla používaných při výrobním procesu léčivé látky		
a)	zprůsnění limitů ve specifikacích	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
		Podmínky: 2, 3	IB
b)	přidání nového parametru zkoušky do specifikace		
1.	léčivé látky	Podmínky: 2, 4, 5	IB
2.	výchozí suroviny / meziproductu / činidla používaného při výrobním procesu léčivé látky	Podmínky: 2, 4	IB
Podmínky:			
1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikacích (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).			
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.			
3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.			
4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			
5. Léčivou látkou není biologická látka.			
13.	Změna kontrolní metody léčivé látky nebo výchozí suroviny, meziproductu nebo činidla používaného při výrobním procesu léčivé látky		
a)	malá změna schválené kontrolní metody	Podmínky: 1, 2, 3, 5 (viz níže)	IA
b)	jiné změny kontrolní metody, včetně nahrazení nebo přidání kontrolní metody	Podmínky: 2, 3, 4, 5	IB
Podmínky:			
1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu); nejsou zjištěny žádné nové nečistoty.			
2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s příslušnými pokyny.			
3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná s předcházející metodou.			
4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			
5. Léčivá látka, výchozí surovina, meziproduct ani činidlo nejsou biologické látky.			
14.	Změna výrobce léčivé látky nebo výchozí suroviny / meziproductu / činidla používaných ve výrobním procesu léčivé látky, pokud není k dispozici certifikát shody s Evropským lékopisem		
a)	změna místa výroby již schváleného výrobce (nahrazení nebo přidání)	Podmínky: 1, 2, 4 (viz níže)	IB
b)	nový výrobce (nahrazení nebo přidání)	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IB
Podmínky:			
1. Specifikace (včetně kontrol v průběhu výrobního procesu, analytických metod pro všechny materiály), způsob výroby (včetně velikosti šarže) a podrobný způsob syntézy jsou totožné s těmi, které již byly schváleny.			
2. Pokud se při procesu používají materiály lidského nebo zvířecího původu, výrobce nepoužívá žádného nového dodavatele, u něhož se vyžaduje posouzení virové bezpečnosti nebo shody se současným Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zviřecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních přípravků.			
3. Současný nebo nový výrobce léčivé látky nepoužívá základní dokument pro léčivou látku (Drug Master File).			
4. Změna se netýká přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku.			
15.	Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody s Evropským lékopisem pro léčivou látku nebo výchozí surovinu / meziproduct / činidlo ve výrobním procesu léčivé látky		
a)	od již schváleného výrobce	Podmínky: 1, 2, 4 (viz níže)	IA

b) od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)		
1. sterilní látka	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IB
2. ostatní látky	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IA
c) látky obsažené ve veterinárních přípravcích k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE		
Podmínky:		
1. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění.		
2. Nemění se specifikace zkoušek (doplňující požadavky Evropského lékopisu) na nečistoty ani specifické požadavky pro přípravek (např. profily velikosti částic, polymorfní forma), přichází-li v úvahu.		
3. Léčivá látka bude zkoušena bezprostředně před použitím, pokud není v certifikátu shody s Evropským lékopisem uvedena doba reatestace nebo pokud nejsou poskytnuty údaje dokládající dobu reatestace.		
4. Výrobní proces léčivé látky, výchozího materiálu / meziprojektu / činidla nezahrnuje použití materiálů lidského nebo zvířecího původu, pro které se vyžaduje posouzení údajů o virové bezpečnosti.		
16. Předložení nového nebo aktualizovaného TSE certifikátu shody s Evropským lékopisem pro léčivou látku nebo výchozí surovinu / meziprojekt / činidlo používané ve výrobním procesu léčivé látky v případě schváleného výrobce a v případě schváleného výrobního procesu		
a) látka obsažená ve veterinárním přípravku k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE	Podmínky: žádné	IB
b) ostatní látky	Podmínky: žádné	IA
17. Změna		
a) doby reatestace léčivé látky	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IB
b) podmínek skladování léčivé látky	Podmínky: 1, 2	IB
Podmínky:		
1. Studie stability jsou prováděny podle současného schváleného protokolu. Studie musí prokazovat, že jsou příslušné schválené specifikace stále dodržovány.		
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.		
3. Léčivou látkou není biologická látka.		
18. Nahrazení pomocné látky srovnatelnou pomocnou látkou		
Podmínky:		
1. Stejně funkční charakteristiky pomocné látky.		
2. Disoluční profil nového přípravku stanovený minimálně ze dvou pilotních šarží je srovnatelný s původním disolučním profilem (při porovnání se neprojeví žádné významné rozdíly, viz příloha II Pokynu pro biologickou dostupnost a bioekvalenci; zásady stanovené tímto pokynem pro humánní přípravky by případně měly být vzaty v úvahu i pro veterinární přípravky). U rostlinných léčivých přípravků, kde mohou být disoluční zkoušky neproveditelné, je doba rozpadu nového přípravku srovnatelná s původní dobou rozpadu.		
3. U nové pomocné látky se nepoužijí materiály lidského nebo zvířecího původu, pro které se požaduje posouzení údajů o virové bezpečnosti. Pro pomocné látky u veterinárních přípravků k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE bylo příslušným orgánem provedeno hodnocení rizika.		
4. Netýká se přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku.		
5. Studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u dvou pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).		
19. Změna specifikace pomocné látky		
a) zpřísnění limitů ve specifikacích	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
	Podmínky: 2, 3	IB
b) přidání nového parametru zkoušky do specifikace	Podmínky: 2, 4, 5	IB
Podmínky:		
1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).		
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.		
3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.		
4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
5. Změna se netýká adjuvans u vakcín nebo biologických pomocných látek.		
20. Změna kontrolní metody u pomocné látky		
a) malá změna schválené kontrolní metody	Podmínky: 1, 2, 3, 5 (viz níže)	IA
b) malá změna schválené kontrolní metody pro biologickou pomocnou látku	Podmínky: 1, 2, 3	IB
c) ostatní změny kontrolní metody, včetně nahrazení schválené kontrolní metody novou kontrolní metodou	Podmínky: 2, 3, 4, 5	IB
Podmínky:		

1.	Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu); nejsou zjištěny žádné nové nečistoty.		
2.	Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s příslušnými pokyny.		
3.	Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná s předcházející metodou.		
4.	Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
5.	Látka není biologickou pomocnou látkou.		
21.	Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody s Evropským lékopisem pro pomocnou látku		
a)	od již schváleného výrobce	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
b)	od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)		
1.	sterilní látka	Podmínky: 1, 2, 3	IB
2.	ostatní látky	Podmínky: 1, 2, 3	IA
c)	látka obsažená ve veterinárních přípravcích k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE	Podmínky: 1, 2, 3	IB
	Podmínky:		
1.	Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění.		
2.	Nemění se specifikace (doplňující požadavky Evropského lékopisu) pro specifické požadavky na přípravek (např. profily velikosti částic, polymorfni forma), přichází-li v úvahu.		
3.	Výrobní proces pomocné látky nezahrnuje použití materiálů lidského nebo zvířecího původu, pro které se vyžaduje posouzení údajů o virové bezpečnosti.		
22.	Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody TSE s Evropským lékopisem pro pomocnou látku		
a)	od již schváleného výrobce nebo od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)	Podmínky: žádné	IA
b)	pomocná látka pro veterinární přípravek k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE	Podmínky: žádné	IB
23.	Změna zdroje pomocné látky nebo činidla: nahrazení materiálu s rizikem TSE rostlinným nebo syntetickým materiálem		
a)	pomocná látka nebo činidlo používané při výrobě biologické léčivé látky nebo při výrobě konečného přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku	Podmínky: (viz níže)	IB
b)	ostatní případy	Podmínky: (viz níže)	IA
	Podmínky:		
	Specifikace pomocné látky a specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění.		
24.	Změna syntézy nebo extrakce u nelékopisné pomocné látky (pokud byla popsána v registrační dokumentaci)		IB
	Podmínky:		
1.	Specifikace nejsou nepříznivě ovlivněny; nedochází ke změně kvalitativního a kvantitativního profilu nečistot ani fyzikálně-chemických vlastností.		
2.	Pomocnou látkou není biologická látka.		
25.	Změna za účelem shody s Evropským lékopisem nebo s národním lékopisem členského státu		
a)	změna specifikace či specifikací látky, která původně nebyla uvedena v Evropském lékopisu, tak aby byla v souladu s Evropským lékopisem nebo lékopisem členského státu		
1.	léčivá látka	Podmínky: 1,2 (viz níže)	IB
2.	pomocná látka	Podmínky: 1, 2	IB
b)	změna za účelem dosažení shody s aktualizací příslušné monografie Evropského lékopisu nebo lékopisu členského státu		
1.	léčivá látka	Podmínky: 1, 2	IA
2.	pomocná látka	Podmínky: 1, 2	IA
	Podmínky:		
1.	Změna se provádí výlučně za účelem dosažení shody s lékopisem.		
2.	Nemění se specifikace (doplňující požadavky lékopisu) pro specifické požadavky na přípravek (např. profily velikosti částic, polymorfni forma), přichází-li v úvahu.		
26.	Změna specifikací vnitřního obalu konečného přípravku		
a)	zprůsňení limitů ve specifikacích	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
		Podmínky: 2, 3	IB
b)	přidání nového parametru zkoušky	Podmínky: 2, 4	IB
	Podmínky:		
1.	Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikacích (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).		
2.	Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.		
3.	Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.		
	Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		

27.	Změna kontrolní metody pro vnitřní obal konečného přípravku		
	a) malá změna schválené kontrolní metody	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
	b) jiné změny kontrolní metody včetně nahrazení nebo přidání kontrolní metody	Podmínky: 2, 3, 4	IB
	Podmínky:		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu). 2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s platnými pokyny. 3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná s předchozí metodou. 4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem. 		
28.	Změna jakékoliv složky materiálu (vnitřního) obalu, která není v kontaktu s konečným přípravkem (např. barva „flip-off“-uzávěrů, barva kódovacích kroužků na ampulích, změna krytu jehly (použití jiného plastu))		IA
	Podmínky: Změna se netýká základní složky obalového materiálu, která má vliv na dodání, použití, bezpečnost či stabilitu konečného přípravku.		
29.	Změna kvalitativního a/nebo kvantitativního složení materiálu vnitřního obalu		
	a) polotuhé a tekuté lékové formy	Podmínky: 1, 2, 3, 4 (viz níže)	IB
	b) všechny ostatní lékové formy	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IA
		Podmínky: 1, 3, 4	IB
	Podmínky:		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nejedná se o biologický ani sterilní přípravek. 2. Změna se týká pouze stejného typu obalu a materiálu (např. z blistry na jiný blister). 3. Navrhovaný obalový materiál musí být přinejmenším srovnatelný se schváleným materiálem, pokud jde o příslušné vlastnosti. 4. Odpovídající studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u dvou pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením). 		
30.	Změna (nahrazení, přidání nebo vypuštění) dodavatele složek nebo pomůcek, které jsou součástí balení (pokud jsou uvedeny v registrační dokumentaci), s výjimkou pomůcek pro aplikaci inhalátorů s odměřenou dávkou		
	a) vypuštění dodavatele	Podmínky: 1 (viz níže)	IA
	b) nahrazení nebo přidání dodavatele	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IB
	Podmínky:		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nejedná se o vypuštění složky nebo pomůcek, které jsou součástí balení. 2. Kvalitativní a kvantitativní složení obalu nebo pomůcek, které jsou součástí balení, se nemění. 3. Specifikace a metoda kontroly jakosti jsou přinejmenším srovnatelné. 4. Případná metoda a podmínky sterilizace se nemění. 		
31.	Změna zkoušek v průběhu výrobního procesu nebo limitů používaných při výrobě přípravku		
	a) zpřísnění limitů zkoušek v průběhu procesu	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
		Podmínky: 2, 3	IB
	b) přidání nových zkoušek a limitů	Podmínky: 2, 4	IB
	Podmínky:		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II). 2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě. 3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem. 		
32.	Změna velikosti šarže konečného přípravku		
	a) do desetinásobku oproti původní velikosti šarže schválené při udělení registrace	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5 (viz níže)	IA
	b) zmenšení do 1/10 původní velikosti šarže	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
	c) jiné situace	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
	Podmínky:		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Změna nemá vliv na reprodukovatelnost a/nebo konzistenci přípravku. 2. Změna se vztahuje pouze na standardní perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním a na nesterilní tekuté formy. 3. Výrobní postup a/nebo kontroly v průběhu výrobního procesu mohou být změněny jen natolik, nakolik je to nutné s ohledem na změnu velikosti šarže, např. použití zařízení jiné velikosti. 4. Je k dispozici schéma validace nebo byla validace výroby úspěšně provedena podle současného protokolu nejméně u tří šarží nově navrhované velikosti v souladu s příslušnými pokyny. 5. Nejedná se o přípravek obsahující biologickou léčivou látku. 6. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě. 7. Odpovídající studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u jedné pilotní nebo výrobní šarže a 		

žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).		
33. Malá změna výroby konečného přípravku		IB
Podmínky:		
1. Celkový princip výroby zůstává stejný.		
2. Nový proces musí vést k přípravku totožnému ve všech aspektech jakosti, bezpečnosti a účinnosti.		
3. Přípravek neobsahuje biologickou léčivou látku.		
4. V případě změny sterilizačního procesu se změna týká jen standardního cyklu uvedeného v lékopise.		
5. Odpovídající studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u jedné pilotní nebo výrobní šarže a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).		
34. Změna použitých barviv a aromat používaných v dané době u konečného přípravku		
a) Snížení obsahu nebo vypuštění jedné nebo více složek		
1. barviv	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 7 (viz níže)	IA
2. aromat	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 7	IA
b) zvýšení obsahu, přidání nebo nahrazení jedné nebo více složek		
1. barviv	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
2. aromat	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Podmínky:		
1. Nejedná se o změnu funkčních charakteristik lékové formy, např. doba rozpadu, disoluční profil.		
2. Jakákoli malá úprava složení za účelem zachování celkové hmotnosti by měla být provedena prostřednictvím pomocné látky, která v dané době tvoří hlavní součást složení konečného přípravku.		
3. Specifikace konečného přípravku byla pouze aktualizována s ohledem na vzhled / vůni / chuť a případně byla vypuštěna nebo přidána zkouška totožnosti.		
4. Studie stability (dlouhodobé a zrychlené) v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u dvou pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením). Navíc by měly být v případě potřeby provedeny zkoušky fotostability.		
5. Jakékoliv nové složky musí být v souladu s příslušnými směnicemi (např. směrnice Rady 78/25/EHS), ve znění pozdějších předpisů, pro barviva a směrnice 88/388/EHS pro aromata).		
6. U nové složky se nepoužijí materiály lidského nebo zvířecího původu, pro které se požaduje posouzení údajů o virové bezpečnosti nebo shoda se současným Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zviřecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních přípravků.		
7. Vyloučeny jsou biologické veterinární přípravky k perorálnímu použití, u kterých má barvivo nebo aroma význam pro příjem přípravku cílovým druhem zvířat.		
35. Změna hmotnosti potahu tablet nebo změna hmotnosti prázdných tobolek		
a) Perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním	Podmínky: 1, 3, 4 (viz níže)	IA
b) enterosolventní lékové formy, lékové formy s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IB
Podmínky:		
1. Disoluční profil nového přípravku stanovený minimálně ze dvou pilotních šarží je srovnatelný s původním disolučním profilem. U rostlinných léčivých přípravků, kde mohou být disoluční zkoušky neproveditelné, je doba rozpadu nového přípravku srovnatelná s původní dobou rozpadu.		
2. Potahová vrstva není kritickým faktorem pro mechanismus uvolňování.		
3. Specifikace konečného přípravku byla pouze aktualizována s ohledem na hmotnost a případně rozměry.		
4. Studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u dvou pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).		
36. Změna tvaru nebo rozměrů vnitřního obalu nebo uzávěru		
a) sterilní lékové formy a biologické léčivé přípravky	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IB
b) ostatní lékové formy	Podmínky: 1, 2, 3	IA
Podmínky:		
1. Nejedná se o změnu kvalitativního nebo kvantitativního složení vnitřního obalu.		
2. Změna se netýká základní složky obalového materiálu, která ovlivňuje dodání, použití, bezpečnost nebo stabilitu konečného přípravku.		
3. V případě změny volného prostoru nad přípravkem (head space) nebo změny poměru povrchu a objemu byly zahájeny studie stability v souladu s příslušnými pokyny nejméně u dvou (u tří pro biologické léčivé přípravky) pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce (šest měsíců u biologických léčivých přípravků). Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během		

doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).		
37. Změna specifikace konečného přípravku		
a) zpřísnění limitů ve specifikacích	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
	Podmínky: 2, 3	IB
b) přidání nového parametru zkoušky	Podmínky: 2, 4, 5	IB
Podmínky:		
1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikacích (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).		
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.		
3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.		
4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
5. Kontrolní metoda se nepoužívá pro biologickou léčivou látku nebo biologickou pomocnou látku přípravku.		
38. Změna kontrolní metody konečného přípravku		
a) malá změna schválené kontrolní metody	Podmínky: 1, 2, 3, 4, 5 (viz níže)	IA
b) malá změna schválené kontrolní metody pro biologickou léčivou látku nebo biologickou pomocnou látku	Podmínky: 1, 2, 3, 4	IB
c) ostatní změny kontrolní metody, včetně nahrazení nebo přidání kontrolní metody	Podmínky: 2, 3, 4, 5	IB
Podmínky:		
1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu).		
2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s platnými pokyny.		
3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná s předchozí metodou.		
4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
5. Kontrolní metoda se nepoužívá pro biologickou léčivou látku nebo biologickou pomocnou látku přípravku.		
39. Změna nebo přidání potisku, zaoblení nebo jiných značek na tabletách (s výjimkou dělicí rýhy) nebo potisku tobolek, včetně nahrazení nebo přidání inkoustů použitých pro označení přípravku		IA
Podmínky:		
1. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění (kromě vzhledu).		
2. Jakýkoliv nový inkoust musí vyhovovat příslušným farmaceutickým právním předpisům.		
40. Změna rozměrů tablet, tobolek, čípků nebo vaginálních kuliček, aniž se mění kvalitativní nebo kvantitativní složení a průměrná hmotnost		
a) enterosolventní lékové formy, lékové formy s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním a tablety s dělicí rýhou	Podmínky: 1, 2 (viz níže)	IB
b) všechny ostatní tablety, tobolky, čípky a vaginální kuličky	Podmínky: 1, 2	IA
Podmínky:		
1. Disoluční profil změněného přípravku je srovnatelný s původním disolučním profilem. U rostlinných léčivých přípravků, kde mohou být disoluční zkoušky neproveditelné, je doba rozpadu nového přípravku srovnatelná s původní dobou rozpadu.		
2. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění (kromě rozměrů).		
41. Změna velikosti balení konečného přípravku		
a) změna počtu jednotek (např. tablet, ampulí atd.) v balení		
1. změna v rozsahu velikosti balení schválené v současné době	Podmínky: 1, 2 (viz níže)	IA
2. změna mimo rozsah velikosti balení schválené v současné době	Podmínky: 1, 2	IB
b) změna hmotnosti či objemu náplně u neparenterálních vícedávkových přípravků	Podmínky: 1, 2	IB
Podmínky:		
1. Nová velikost balení by měla odpovídat dávkování a délce trvání léčby schválené v souhrnu údajů o přípravku.		
2. Materiál vnitřního obalu zůstává stejný.		
42. Změna		
a) doby použitelnosti konečného přípravku		
1. v prodejním balení	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IB
2. po prvním otevření	Podmínky: 1, 2	IB
3. po naředění nebo rekonstituci	Podmínky: 1, 2	IB
b) podmínek skladování konečného přípravku nebo naředěného / rekonstituovaného přípravku	Podmínky: 1, 2, 4	IB
Podmínky:		

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Studie stability jsou prováděny podle současného schváleného protokolu. Studie musí prokazovat, že jsou příslušné schválené specifikace stále dodržovány. 2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě. 3. Doba použitelnosti nepřesahuje 5 let. 4. Nejedná se o biologický léčivý přípravek. 		
43.	Přidání, nahrazení nebo vypuštění odměrného zařízení nebo aplikátoru, které není součástí vnitřního obalu (s výjimkou pomůcek pro aplikaci inhalátorů s odměřenou dávkou)		
	a) humánní přípravky		
	1. přidání nebo nahrazení	Podmínky: 1, 2 (viz níže)	IA
	2. vypuštění	Podmínky: 3	IB
	b) veterinární přípravky	Podmínky: 1, 2	IB
	Podmínky:		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Navrhované odměrné zařízení musí přesně podávat požadovanou dávku daného přípravku v souladu se schváleným dávkováním; měly by být k dispozici výsledky odpovídajících studií. 2. Nové zařízení je kompatibilní s přípravkem. 3. Přípravek může být stále přesně podáván. 		
44.	Změna specifikace odměrného zařízení nebo aplikátoru u veterinárních přípravků		
	a) zpřísnění limitů ve specifikacích	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
		Podmínky: 2, 3	IB
	b) přidání nového parametru zkoušky	Podmínky: 2, 4	IB
	Podmínky:		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikacích (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II). 2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby. 3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v dané době. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem. 		
45.	Změna kontrolní metody pro odměrné zařízení nebo aplikátor u veterinárních přípravků		
	a) malá změna schválené kontrolní metody	Podmínky: 1, 2, 3 (viz níže)	IA
	b) ostatní změny kontrolní metody, včetně nahrazení schválené kontrolní metody novou kontrolní metodou	Podmínky: 2, 3, 4	IB
	Podmínky:		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Je prokázáno, že nová nebo aktualizovaná metoda je přinejmenším srovnatelná s původní kontrolní metodou. 2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s příslušnými pokyny. 3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná s předchozí metodou. 4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem. 		
46.	Změna souhrnu údajů o přípravku v zásadě podobného přípravku v důsledku rozhodnutí Komise v rámci postupu přezkoumání pro původní přípravek podle § 27 odst. 8 zákona, popřípadě v rámci postupu probíhajícího podle článku 30 směrnice 2001/83/ES nebo článku 34 směrnice 2001/82/ES		IB
	Podmínky:		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Navrhovaný souhrn údajů o přípravku je v dotčených oddílech totožný s tím, který byl přílohou rozhodnutí Komise v rámci postupu přezkoumání pro původní přípravek. 2. Žádost se podává do 90 dnů od zveřejnění rozhodnutí Komise. 		
47.	Zařazení přípravku mezi vyhrazená léčiva		IB

Obsah a členění periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti humánního přípravku

1. Zpráva se vypracovává se zaměřením na léčivé látky obsažené v přípravku společně pro všechny lékové formy a síly; pokud je to potřebné, rozliší se, o jakou lékovou formu, sílu, způsob podání či indikaci se jedná. Pokud pro některý údaj požadovaný podle bodu 2 není k dispozici dostatek informací, tato skutečnost se uvede. Forma a obsah zprávy se řídí pokyny Komise, agentury a ústavu, zveřejňovanými v síti Internetu na jejich stránkách.

Na titulní straně zprávy se zejména uvede název přípravku, ke kterému se zpráva vztahuje, název a adresa držitele rozhodnutí o registraci, období, které zpráva pokrývá, mezinárodně uznané datum, od kterého se odvozují intervaly předkládání zpráv, a datum zpracování zprávy.

2. Ve zprávě se uvádějí zejména následující údaje:

2.1 Úvod

Stručná charakteristika přípravku s uvedením návaznosti na případné předchozí zprávy. Uvedou se nejen přípravky zahrnuté ve zprávě, ale rovněž přípravky, které na rozdíl od předchozích zpráv nejsou dále ve zprávě uvedeny. Je-li možnost, že jiný držitel rozhodnutí o registraci předloží periodicky aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro obdobný přípravek, která obsahuje některé totožné informace, uvede se možnost duplicity informací.

2.2 Údaje o stavu registrace přípravku mimo území České republiky

Ve formě tabulky se pro každý stát, kde byl přípravek registrován, chronologicky uvedou následující údaje:

- datum udělení, prodloužení či zrušení registrace,
- omezení ve vztahu k podmínkám registrace, jako je např. omezení indikací z důvodu bezpečnosti přípravku,
- rozdíly v indikacích a cílové populaci schválených zahraničními regulačními úřady,
- zrušení registrace včetně odůvodnění příslušného orgánu,
- zastavení používání přípravku držitelem rozhodnutí o registraci z důvodů souvisejících s jeho bezpečností či účinností,
- data uvedení přípravku do oběhu v zahraničí, pokud jsou známa,
- název přípravku.

2.3 Přehled opatření přijatých držitelem rozhodnutí o registraci nebo příslušnými orgány z důvodu bezpečnosti ve sledovaném období

Uvedou se zejména údaje o

- zrušení nebo pozastavení registrace,
- neprodloužení platnosti registrace,
- omezení výdeje,
- pozastavení klinického hodnocení,
- změně dávkování,
- změně cílové populace nebo indikací,
- změně lékové formy.

Důvody, které vedly k těmto opatřením, se ve zprávě popíší, včetně způsobu oznámení lékařům.

2.4 Změny referenčních informací o bezpečnosti

Informace držitele rozhodnutí o registraci vztahující se k bezpečnosti přípravku platná na počátku období, které zpráva pokrývá, je považována za referenční informaci. Tato referenční informace je přílohou zprávy. Zpráva obsahuje podrobný popis změn v referenční informaci (např. nové kontraindikace, důležitá upozornění, nežádoucí účinky nebo interakce) provedených v průběhu sledovaného období. Revidované informace o přípravku slouží jako referenční pro příští období a příští zprávu. Pokud existují významné rozdíly mezi informacemi držitele rozhodnutí o registraci o bezpečnosti přípravku a schváleným platným souhrnem údajů o přípravku v České republice, popisují se a zdůvodňují, včetně možných důsledků pro bezpečnost přípravku a návrhu na přiměřená opatření. Tyto informace mohou být uvedeny v průvodním dopise nebo zvláštní příloze zprávy.

2.5 Údaje o spotřebě přípravku (Exposice léčených osob)

Uvede se co nejpřesnější odhad počtu léčených osob v jednotlivých skupinách podle věku a pohlaví, které používaly přípravek jak v klinické praxi, tak v klinickém hodnocení. Použité jednotky a metody získávání a zpracování dat se jednoznačně popíší.

2.6 Rozbor případů

Uvedou se všechny případy nežádoucích účinků. V tabulkách či řádkových seznamech se uvedou následující případy nežádoucích účinků:

- všechny závažné nežádoucí účinky a nezávažné, v referenční informaci neuvedené nežádoucí účinky hlášené zdravotnickými pracovníky,
- všechny závažné nežádoucí účinky ze studií nebo specifických léčebných programů,
- všechny závažné nežádoucí účinky a nezávažné, v referenční informaci neuvedené nežádoucí účinky z literatury,
- všechny závažné nežádoucí účinky oznámené příslušnými orgány.

V souhrmných tabulkách se uvedou všechny nezávažné nežádoucí účinky uvedené v referenční informaci a všechna lékařsky neověřená hlášení pacientů nebo jiných osob. Držitel rozhodnutí o registraci popřípadě uvede podrobný rozbor jednotlivých případů.

2.7 Studie

Uvedou se informace o ukončených studiích (předklinických, klinických a epidemiologických), které přinesly informace o bezpečnosti. Dále se uvedou informace o nově plánovaných, započatých, probíhajících nebo publikovaných studiích sledujících bezpečnost přípravku. Samostatně se uvedou zejména:

- nově analyzované studie financované výrobcem nebo držitelem rozhodnutí o registraci,
- nové studie zaměřené na bezpečnost, které jsou naplánované, zahájené či probíhající ve sledovaném období,
- zveřejněné studie zaměřené na bezpečnost.

Informace obsahuje zejména popis způsobu provedení a výsledky studií.

2.8 Další informace

Jde-li o přípravky určené k léčbě závažných onemocnění či stavů, uvedou se s příslušným popisem a vysvětlením zachycené případy selhání léčby, které mohly představovat riziko pro léčené osoby; dále se uvedou případně nové závažné informace získané po datu, ke kterému je zpráva vypracována. Dále se uvedou všechny případné programy řízení rizika přípravku, které držitel rozhodnutí o registraci uskutečňuje. Pokud byl v období, které zpráva pokrývá, proveden podrobnější celkový rozbor bezpečnosti nebo rozbor poměru prospěchu a rizik, uvede se jeho shrnutí.

2.9 Celkové zhodnocení bezpečnosti

Uvede se zhodnocení údajů uvedených ve zprávě, včetně jejich kritického rozboru a zhodnocení případných změn poměru rizika a prospěšnosti přípravku; zejména se uvedou

- 2.9.1 změny povahy známých nežádoucích účinků,
- 2.9.2 závažné nežádoucí účinky dosud neuvedené v souhrnu údajů o přípravku,
- 2.9.3 nezávažné nežádoucí účinky dosud neuvedené v souhrnu údajů o přípravku,
- 2.9.4 zvýšení četnosti hlášení nežádoucích účinků uvedených v souhrnu údajů o přípravku,
- 2.9.5 nové informace o interakcích,
- 2.9.6 nové informace o předávkování a jeho léčbě,
- 2.9.7 nové informace o nesprávném používání či zneužívání přípravku a možnosti návyku,
- 2.9.8 nové informace o zkušenostech s používáním přípravku v těhotenství a během kojení,
- 2.9.9 nové informace o bezpečnosti přípravku při použití u zvláštních skupin pacientů, např. dětí, starších osob či pacientů s postižením jater nebo ledvin,
- 2.9.10 nové informace o účincích při dlouhodobém podávání.

2.10 Závěr

Vyhodnocení, které údaje o bezpečnosti přípravku se odlišují od dosavadních poznatků, nebo referenční informace o přípravku. Popíše a zdůvodní se všechna plánovaná nebo zahájená opatření vyplývající z tohoto vyhodnocení.



Vydává a tiskne: Tiskárna Ministerstva vnitra, p. o., Bartůňkova 4, pošt. schr. 10, 149 01 Praha 415, telefon: 272 927 011, fax: 974 887 395 – **Redakce:** Ministerstvo vnitra, Nad Štolou 3, pošt. schr. 21/SB, 170 34 Praha 7-Holešovice, telefon: 974 832 341 a 974 833 502, fax: 974 833 502 – **Administrace:** písemné objednávky předplatného, změny adres a počtu odebíraných výtisků – MORAVIAPRESS, a. s., U Póny 3061, 690 02 Břeclav, telefon: 519 305 161, fax: 519 321 417. Objednávky ve Slovenské republice přijímá a titul distribuuje Magnet-Press Slovakia, s. r. o., Teslova 12, 821 02 Bratislava, tel.: 00421 2 44 45 46 28, fax: 00421 2 44 45 46 27. **Roční předplatné** se stanovuje za dodávku kompletního ročníku včetně rejstříku a je od předplatitelů vybíráno formou záloh ve výši oznámené ve Sbírce zákonů. Závěrečné vyúčtování se provádí po dodání kompletního ročníku na základě počtu skutečně vydaných částek (první záloha na rok 2004 činí 3000,- Kč, druhá záloha na rok 2004 činí 3000,- Kč) – Vychází podle potřeby – **Distribuce:** MORAVIAPRESS, a. s., U Póny 3061, 690 02 Břeclav, celoroční předplatné – 516 205 176, 519 305 176, objednávky jednotlivých částek (dobírky) – 516 205 179, 519 305 179, objednávky-knihkupci – 516 205 161, 519 305 161, faxové objednávky – 519 321 417, e-mail – sbirky@moraviapress.cz, zelená linka – 800 100 314. **Internetová prodejna:** www.sbirkyzakonu.cz – **Drobný prodej – Benešov:** Oldřich HAAGER, Masarykovo nám. 231; **Brno:** Ing. Jiří Hrazdil, Vranovská 16, SEVT, a. s., Česká 14, Knihkupectví JUDr. Oktavián Kocián, Příkop 6, tel.: 545 175 080; **Břeclav:** Prodejna tiskovin, 17. listopadu 410, tel.: 519 322 132, fax: 519 370 036; **České Budějovice:** SEVT, a. s., Česká 3, tel.: 387 432 244; **Hradec Králové:** TECHNOR, Wonkova 432; **Hrdějovice:** Ing. Jan Fau, Dlouhá 329; **Cheb:** EFREX, s. r. o., Karlova 31; **Chomutov:** DDD Knihkupectví – Antikvariát, Ruská 85; **Kadaň:** Knihařství – Přibíková, J. Švermy 14; **Kladno:** eL VaN, Ke Stadionu 1953; **Klatovy:** Krameriovo knihkupectví, nám. Míru 169; **Liberec:** Podještědské knihkupectví, Moskevská 28; **Litoměřice:** Jaroslav Tvrdík, Lidická 69, tel.: 416 732 135, fax: 416 734 875; **Most:** Knihkupectví „U Knihomila“, Ing. Romana Kopková, Moskevská 1999; **Olomouc:** ANAG, spol. s r. o., Denisova č. 2, Zdeněk Chumchal – Knihkupectví Tycho, Ostružnická 3; **Opava:** FERRAM, a. s., prodejna KNIHA Mezi trhy 3; **Ostrava:** LIBREX, Nádražní 14, Profesio, Hollarova 14, SEVT, a. s., Nádražní 29, Petr Gřeš, Markova 34; **Otrokovice:** Ing. Kučeřík, Jungmannova 1165; **Pardubice:** LEJHANEC, s. r. o., třída Míru 65; **Plzeň:** TYPOS, a. s. Úslavská 2, EDICUM, Vojanova 45, Technické normy, Lábkova pav. č. 5; **Praha 1:** Dům učebnic a knih Černá Labuť, Na Poříčí 25, FIŠER-KLEMENTINUM, Karlova 1, LINDE Praha, a. s., Opletalova 35, NEOLUXOR s. r. o., Václavské nám. 41; **Praha 2:** ANAG, spol. s r. o., nám. Míru 9 (Národní dům); **Praha 4:** SEVT, a. s., Jihlavská 405, Donáška tisku, Nuselská 53, tel.: 272 735 797-8; **Praha 5:** SEVT, a. s., E. Peškové 14; **Praha 6:** PPP – Staňková Isabela, Puškinovo nám. 17; **Praha 8:** JASIPA, Zenklova 60, Specializovaná prodejna Sbírky zákonů, Sokolovská 35, tel.: 224 813 548; **Praha 9:** Abonentní tiskový servis-Ing. Urban, Jablonecká 362, po-pá 7-12 hod., tel.: 286 888 382, e-mail: tiskovy.servis@abonent.cz; **Praha 10:** BMSS START, s. r. o., Vinohradská 190; **Přerov:** Knihkupectví EM-ZET, Bartošova 9, Jana Honková – YAHOO – i – centrum, Komenského 38; **Sokolov:** KAMA, Kalousek Milan, K. H. Borovského 22, tel.: 352 303 402; **Šumperk:** Knihkupectví D & G, Hlavní tř. 23; **Tábor:** Milada Šimonová – EMU, Budějovická 928; **Teplíce:** Knihkupectví L & N, Masarykova 15; **Trutnov:** Galerie ALFA, Bulharská 58; **Ústí nad Labem:** Severočeská distribuční, s. r. o., Havířská 327, tel.: 475 259 032, fax: 475 259 029, Kartoan, s. r. o., Solvayova 1597/3, Vazby a doplňování Sbírek zákonů včetně dopravy zdarma, tel.+fax: 475 501 773, www.kartoon.cz, e-mail: kartoon@kartoon.cz; **Zábřeh:** Mgr. Ivana Patková, Žižkova 45; **Zatec:** Prodejna U Pivovaru, Žižkovo nám. 76, Jindřich Procházka, Bezděkov 89 – Vazby Sbírek, tel.: 415 712 904. **Distribuční podmínky předplatného:** jednotlivé částky jsou expedovány neprodleně po dodání z tiskárny. Objednávky nového předplatného jsou vyřizovány do 15 dnů a pravidelné dodávky jsou zahajovány od nejbližší částky po ověření úhrady předplatného nebo jeho zálohy. Částky vyšlé v době od zaevidování předplatného do jeho úhrady jsou doposílány jednorázově. Změny adres a počtu odebíraných výtisků jsou prováděny do 15 dnů. **Reklamace:** informace na tel. číslech 516 205 174, 519 305 174. V písemném styku vždy uvádějte IČO (právnícká osoba), rodné číslo (fyzická osoba). **Podávání novinových zásilek** povoleno Českou poštou, s. p., Odštěpný závod Jižní Morava Ředitelství v Brně č. j. P/2-4463/95 ze dne 8. 11. 1995.