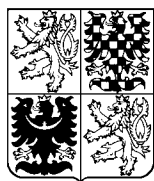


Ročník 2000

---



# SBÍRKA ZÁKONŮ

## ČESKÁ REPUBLIKA

---

**Částka 136**

**Rozeslána dne 29. prosince 2000**

**Cena Kč 59,20**

---

O B S A H:

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

## 472

## VYHLÁŠKA

## Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství

ze dne 8. prosince 2000,

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

Ministerstvo zdravotnictví a Ministerstvo zemědělství stanoví podle § 75 odst. 2 písm. b) zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění zákona č. 149/2000 Sb., (dále jen „zákon“):

### ČÁST PRVNÍ SPOLEČNÁ USTANOVENÍ

## § 1

## Úvodní ustanovení

(1) Pro účely této vyhlášky se rozumí

- a) zahájením provádění klinického hodnocení humánního léčiva okamžik, kdy první subjekt hodnocení (§ 33 odst. 1 a 4 zákona) či jeho zákonný zástupce podepíše informovaný souhlas s účastí v daném klinickém hodnocení v České republice,
- b) zahájením provádění klinického hodnocení veterinárního léčiva okamžik, kdy klinické hodnocení bylo povoleno Ústavem pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv,
- c) ukončením klinického hodnocení léčiva okamžik, kdy ve vztahu k subjektům hodnocení je proveden v České republice poslední úkon stanovený protokolem klinického hodnocení; za takový úkon se však nepovažuje následné sledování subjektu hodnocení,
- d) hodnocenými léčivy takové léčivé látky, léčivé přípravky či přípravky získané technologickým zpracováním pomocných látek (placebo), které jsou hodnoceny nebo používány jako srovnávací při klinickém hodnocení; hodnocenými léčivy mohou být i léčivé přípravky již registrované,
- e) souborem informací pro zkoušejícího dokument, který shrnuje veškeré neklinické a klinické údaje o hodnocených léčivech podstatné pro klinické hodnocení,
- f) rezidui všechny léčivé látky nebo jejich metabolity přetrvávající v mase nebo v jiných produktech zvířat, kterým bylo hodnocené veterinární léčivo aplikováno,
- g) záznamy subjektů hodnocení dokumenty v pí-

semné, obrazové nebo elektronické podobě určené k zaznamenávání všech informací, které jsou podle protokolu klinického hodnocení předávány zadavateli o každém subjektu hodnocení,

- h) neočekávaným nežádoucím účinkem v rámci klinického hodnocení takový nežádoucí účinek, jehož povaha nebo závažnost není v souladu s informacemi o hodnoceném léčivu obsaženými v souboru informací pro zkoušejícího nebo v souhrnu údajů o přípravku,
- i) smluvní výzkumnou organizací fyzická nebo právnická osoba ve smluvním vztahu k zadavateli, která zajišťuje plnění jedné nebo více činností či funkcí zadavatele vztahujících se ke klinickému hodnocení,
- j) zabezpečováním jakosti všechny plánované a systematické postupy, které mají zajistit, že klinické hodnocení je prováděno a údaje z klinického hodnocení jsou získávány, zaznamenávány a hlášeny v souladu se správnou klinickou praxí a právními předpisy,
- k) řízením jakosti postupy a činnosti zajišťující v rámci systému zabezpečování jakosti splnění požadavků na jakost všech činností vztahujících se ke klinickému hodnocení,
- l) standardními pracovními postupy podrobné písemné metody provádění jednotlivých úkonů v rámci klinického hodnocení, jejichž cílem je dosáhnout jednotného provádění těchto úkonů,
- m) identifikačním kódem subjektu hodnocení jednoznačný identifikátor přidělený zkoušejícím každému subjektu hodnocení s cílem zabránit prozrazení totožnosti subjektu hodnocení,
- n) zaslepením se při klinickém hodnocení rozumí postup, při kterém subjekt hodnocení, popřípadě i zkoušející či další osoby podílející se na klinickém hodnocení nemají přístup k informacím o přiřazení hodnoceného přípravku jednotlivým subjektům hodnocení.

(2) Jde-li o radiofarmaka, veškerá klinická hodnocení se provádějí v souladu se zvláštními právními předpisy.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Zákon č. 18/1997 Sb., o mírovém využívání jaderné energie a ionizujícího záření (atomový zákon) a o změně a doplnění některých zákonů.

Vyhláška č. 184/1997 Sb., o požadavcích na zajištění radiační ochrany.

## § 2

**Obecné zásady správné klinické praxe**

(1) Klinické hodnocení se provádí v souladu s etickými pravidly, kterými je na základě členství ve Světové zdravotnické organizaci Česká republika vázána.

(2) Klinické hodnocení se provádí v souladu s protokolem klinického hodnocení podle přílohy č. 1 (dále jen „protokol“) a dodatky protokolu; protokol, jeho změny i dodatky jsou odsouhlaseny zkoušejícím a zadavatelem a schváleny příslušnou etickou komisí a Státním ústavem pro kontrolu léčiv před zahájením klinického hodnocení. V případě změn podmínek klinického hodnocení je s výjimkou opatření přijatých zkoušejícím podle § 38 odst. 3 písm. d) zákona možné tyto změny uplatnit až po souhlasu příslušné etické komise a Státního ústavu pro kontrolu léčiv. V případě veterinárních léčiv jsou uvedené dokumenty odsouhlaseny zkoušejícím, zadavatelem a Ústavem pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv.

(3) Na provádění klinického hodnocení se mohou podílet pouze osoby se vzděláním, znalostmi a zkušenostmi nezbytnými pro plnění úkolů souvisejících s klinickým hodnocením.

(4) Veškeré informace o klinickém hodnocení se zaznamenávají, zpracovávají a uchovávají tak, aby bylo možné jejich přesné vykazování, hodnocení a ověřování.

(5) Záznamy, podle kterých by v případě klinického hodnocení humánních léčiv bylo možné subjekty hodnocení identifikovat, mají důvěrnou povahu a jsou chráněny s ohledem na zachování soukromí a důvěrnosti subjektů hodnocení.

## ČÁST DRUHÁ KLINICKÉ HODNOCENÍ HUMÁNNÍCH LÉČIV

### HLAVA PRVNÍ ETICKÉ KOMISE

#### Ustavení, složení a činnost etické komise

## § 3

(1) Etická komise se podle § 34 odst. 5 zákona ustaví písemným jmenováním předsedy a ostatních členů komise tak, aby její členové měli kvalifikaci a zkušenost posuzovat a hodnotit předkládané klinické hodnocení z hlediska vědeckého, lékařského a etického. Alespoň jeden z členů etické komise musí být osobou

bez zdravotnického vzdělání a bez odborné vědecké kvalifikace. Dále alespoň jeden z členů etické komise musí být osobou, která není v pracovním poměru, obdobném pracovním poměru nebo závislém poměru ke zdravotnickému zařízení, ve kterém bude navrhované klinické hodnocení probíhat. V případě, že se jednání etické komise účastní její člen, který není v pracovním poměru nebo obdobném pracovním poměru ke zdravotnickému zařízení, ve kterém bude navrhované klinické hodnocení probíhat, jeho účast na jednání je posuzována jako překážka v práci v obecném zájmu podle zvláštního právního předpisu.<sup>2)</sup>

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

- a) se svým členstvím v etické komisi a s tím, že se zdrží vyjádření k žádostem o vydání souhlasu s prováděním klinického hodnocení, na jehož provádění má osobní zájem, jakož i vykonávání odborného dohledu nad takovým klinickým hodnocením a že neprodleně oznámí vznik osobního zájmu na posuzovaném klinickém hodnocení etické komisi; etická komise v takovém případě, nebo pokud by vznik osobního zájmu byl zjištěn jinak, hledí na oznamovatele tak, jako by ve vztahu k tomuto klinickému hodnocení nebyl členem etické komise,
- b) se zveřejněním svého členství v etické komisi a dalších skutečností vyplývajících z činnosti a členství v etické komisi,
- c) s tím, že bude zachovávat mlčenlivost o informacích a skutečnostech, které se dozví v souvislosti se svým členstvím v etické komisi.

(3) Etická komise může pro získání názoru přizvat další osoby, na které se pak rovněž vztahují ustanovení o zachovávání mlčenlivosti o informacích a skutečnostech, které se dozví v souvislosti se svou činností pro etickou komisi.

(4) Probíhá-li ve zdravotnickém zařízení klinické hodnocení, ke kterému byl vydán souhlas etickou komisí ustavenou zdravotnickým zařízením, vedoucí zdravotnického zařízení vytvoří podmínky k tomu, aby tato etická komise vykonávala činnost po celou dobu trvání klinického hodnocení v tomto zdravotnickém zařízení, a pokud dojde ke změnám v jejím složení, aby byla zajištěna plynulá návaznost její činnosti, jakož i jejích práv a povinností.

## § 4

(1) Etická komise vydává svá stanoviska na schůzích, jejichž konání předem ohlásí způsobem, který je popsán v písemných pracovních postupech etické ko-

<sup>2)</sup> § 124 zákoníku práce.

mise podle odstavce 2. Své stanovisko vyjadřují pouze ti členové komise, kteří se účastní projednávání daného klinického hodnocení a jsou s ním seznámeni. Přijímání stanoviska etické komise se nezúčastní zkoušející.

(2) Etická komise plní své funkce podle písemných pracovních postupů, které zahrnují zejména

- a) určení jejího složení (jména a kvalifikace členů) a zařízení, které ji ustavuje,
- b) způsob plánování schůzí, jejich oznámení členům etické komise a vedení schůzí,
- c) posuzování žádostí o souhlas etické komise se zahájením klinického hodnocení a provádění průběžného dohledu nad klinickým hodnocením,
- d) způsob určení průběžného dohledu nad klinickým hodnocením,
- e) urychlené posuzování a vydávání stanoviska k administrativním změnám v probíhajícím klinickém hodnocení,
- f) vymezení způsobu, jak etická komise přistupuje k hlášením zkoušejících, informacím získaným dohledem nad klinickým hodnocením či získaným jiným způsobem, a vymezení způsobu, jakým etická komise písemně sdělí zkoušejícímu či zdravotnickému zařízení svá stanoviska ke klinickému hodnocení, důvody pro svá stanoviska a případné postupy pro přezkoumání stanoviska.

(3) Záznamy uchovávané etickou komisí v souladu s § 34 odst. 6 zákona musí být zpřístupněny na požádání úřadů, které vykonávají státní správu podle § 6 zákona, a zahraničních kontrolních úřadů v oblasti léčiv.

(4) Písemné pracovní postupy, seznam členů etické komise a prohlášení, že etická komise byla ustavena a pracuje v souladu se správnou klinickou praxí a právními předpisy, jsou na požádání poskytnuty zkoušejícímu, zadavateli nebo úřadům uvedeným v odstavci 3.

(5) Zápisy z jednání etické komise obsahují datum, hodinu a místo jednání, seznam přítomných členů, seznam dalších přizvaných přítomných, hlavní body diskuse, záznam stanoviska včetně způsobu, jakým bylo stanovisko přijato, záznam o oznámení možnosti střetu zájmů a podpis nejméně jednoho člena komise.

## § 5

### Udělení souhlasu s prováděním klinického hodnocení

(1) Etická komise uděluje souhlas s prováděním klinického hodnocení pouze na podkladě písemné žádosti a po posouzení veškeré předložené dokumentace. Žádost o udělení souhlasu s prováděním klinického hodnocení předkládá příslušné etické komisi zkoušející nebo zadavatel. Písemnosti a podklady se etické komisi

předkládají v jazyce, který je členům komise srozumitelný.

(2) Etické komisi se předkládá

- a) protokol a jeho případné dodatky,
- b) text informovaného souhlasu poskytovaného subjektům hodnocení a další písemné informace poskytované subjektům hodnocení,
- c) postupy pro nábor subjektů hodnocení, zejména inzerce,
- d) soubor informací pro zkoušejícího obsahující dostupné údaje o bezpečnosti hodnoceného léčiva,
- e) informace o platbách subjektům hodnocení a případném odškodnění,
- f) životopis zkoušejícího či jiné dokumenty potvrzující jeho kvalifikaci,
- g) další dokumenty vyžádané etickou komisí.

(3) V rámci posuzování podmínek uvedených v § 34 odst. 1 zákona ve vztahu k plánovanému klinickému hodnocení etická komise dále zejména zvažuje

- a) vhodnost protokolu vzhledem k jeho cílům, možnému vědeckému přínosu a riziku pro subjekty hodnocení,
- b) způsob získání subjektů hodnocení pro jejich účast na klinickém hodnocení,
- c) přiměřenost a úplnost písemné informace poskytované subjektu hodnocení, popřípadě jeho zákonnému zástupci a okolnosti získání informovaného souhlasu,
- d) způsob a výši odměny subjektům hodnocení, zda nedochází tímto způsobem k nátlaku na subjekty hodnocení ani k jejich nežádoucím ovlivněním a zda informace o způsobu, výši odměny a jejím rozdělení je obsažena v písemném informovaném souhlasu či poučení subjektu hodnocení,
- e) poskytnutí náhrady či léčby v případě poškození zdraví nebo smrti subjektu hodnocení, pokud k těmto událostem dojde v souvislosti s klinickým hodnocením.

(4) Etická komise zdravotnického zařízení se vyjadřuje ke klinickému hodnocení prováděnému v daném místě hodnocení. V případě, že určité klinické hodnocení je prováděno na více místech hodnocení současně, může některá z etických komisí zdravotnických zařízení nebo etická komise Ministerstva zdravotnictví po dohodě s etickými komisemi ostatních pracovišť připravit návrh stanoviska, který je předložen ostatním etickým komisím k přijetí či odmítnutí.

(5) Své stanovisko vydá etická komise žadateli; ve stanovisku sdělí, zda s prováděním klinického hodnocení souhlasí nebo nesouhlasí. Před vydáním stanoviska k provádění klinického hodnocení etická komise může požadovat uskutečnění změny podmínek jeho

provádění, včetně změn či doplnění informací určitých subjektům hodnocení.

(6) Stanovisko etické komise obsahuje

- a) identifikační údaje o posouzeném klinickém hodnocení, zejména název klinického hodnocení, uvedení zadavatele a místo hodnocení, případně identifikační číslo protokolu,
- b) seznam hodnocených dokumentů,
- c) výrok a jeho odůvodnění,
- d) datum vydání stanoviska a podpis nejméně jednoho člena komise, který je k tomu oprávněn písemným postupem podle § 4 odst. 2.

## § 6

### Změny podmínek klinického hodnocení, dohled nad jeho průběhem a odvolání souhlasu s prováděním klinického hodnocení

(1) V případě změny podmínek klinického hodnocení oproti podmínkám, za nichž byl vydán souhlas etické komise s prováděním klinického hodnocení, informuje zkoušející či zadavatel předem o této změně a předloží příslušnou část dokumentace zohledňující změnu. Taková informace se neposkytne předem, jestliže jde o opatření přijatá zkoušejícím podle § 38 odst. 3 písm. d) zákona nebo o odchylku od schváleného protokolu organizační nebo administrativní povahy. V případě změn podle § 38 odst. 3 písm. d) zákona se informace o takové změně neprodleně poskytne etické komisi a zadavateli.

(2) Při posouzení změny a vydání stanoviska k provedení změny etická komise postupuje podle § 5 obdobně.

(3) Etická komise vykonává průběžně dohled nad průběhem klinického hodnocení zejména tím, že nejméně jednou ročně prověřuje průběh klinického hodnocení, k jehož provádění udělila souhlas. Stupeň dohledu etická komise přizpůsobuje míře rizika, které klinické hodnocení představuje pro subjekty hodnocení.

(4) Odvolání souhlasu s prováděním klinického hodnocení etická komise písemně oznámí zkoušejícímu, zdravotnickému zařízení, zadavateli a Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Odvolání souhlasu s prováděním klinického hodnocení obsahuje náležitosti podle § 5 odst. 6.

## HLAVA DRUHÁ ZKOUŠEJÍCÍ

## § 7

### Základní činnosti zkoušejícího<sup>3)</sup>

(1) Před zahájením klinického hodnocení se

zkoušející obeznámí se správným používáním a vlastnostmi hodnoceného léčiva, jak jsou popsány v protokolu a jeho dodatcích, v souboru informací pro zkoušejícího a v dalších informačních materiálech poskytnutých zadavatelem.

(2) Zkoušející v rámci správné klinické praxe

- a) zajišťuje, aby všechny osoby spolupracující na provádění klinického hodnocení v daném místě byly dostatečně zkušené a přiměřeně kvalifikované a byly náležitě informovány o protokolu a jeho dodatcích, o hodnocených léčivech a o svých úkolech v souvislosti s klinickým hodnocením,
- b) vede písemnou evidenci osob, které pověřil prováděním úkolů podstatných pro průběh klinického hodnocení,
- c) zajišťuje, že subjektu hodnocení je poskytnuta přiměřená lékařská péče v případě nežádoucí příhody, včetně klinicky významné odchylky laboratorních hodnot od hodnot normálních, ke které došlo v souvislosti s klinickým hodnocením,
- d) zjistí-li nebo je-li informován o souběžně probíhajícím onemocnění subjektu hodnocení, informuje subjekt hodnocení o této skutečnosti,
- e) v případě souhlasu subjektu hodnocení informuje o účasti subjektu v klinickém hodnocení jeho ošetřujícího lékaře,
- f) vyvine přiměřené úsilí ke zjištění důvodů pro předčasné odstoupení subjektu z klinického hodnocení, aniž by byla dotčena práva subjektu hodnocení.

(3) Zkoušející nebo jím pověřená osoba vede záznamy o dodávání hodnoceného léčiva na místo provádění klinického hodnocení, o stavu zásob hodnoceného léčiva v místě hodnocení, o užívání každým ze subjektů hodnocení a o vrácení nevyužívaného hodnoceného léčiva zadavateli nebo o jiném způsobu jeho likvidace. Tyto záznamy obsahují datum, množství, šarže, dobu použitelnosti a kódová čísla přiřazená hodnocenému léčivu a subjektům hodnocení. Zkoušející vede záznamy prokazatelně dokumentující, že subjektům hodnocení byly poskytnuty dávky léčiva uvedené v protokolu, a vykazující nakládání se všemi hodnocenými léčivy převzatými od zadavatele.

(4) Zkoušející zajistí, aby hodnocené léčivo bylo užíváno výhradně v souladu se schváleným protokolem, zajistí informovanost každého subjektu hodnocení o správném způsobu používání hodnoceného léčiva a v intervalech vhodných pro dané klinické hodnocení kontroluje, zda každý subjekt hodnocení postupuje podle pokynů.

(5) Pokud se v klinickém hodnocení provádí náhodný výběr subjektů hodnocení (randomizace), zkoušející zajistí, že identifikační kód bude odtajněn pouze v souladu s protokolem. Je-li klinické hodnocení

<sup>3)</sup> § 33 odst. 2 zákona.

zaslepeno, zkoušející neprodleně informuje zadavatele o jakémkoliv předčasném odslepení hodnoceného léčiva a tuto skutečnost dokumentuje.

## § 8

### Poučení a informovaný souhlas subjektu hodnocení

(1) Náležitosti poučení subjektu hodnocení a písemného informovaného souhlasu jsou uvedeny v příloze č. 2. Při získávání písemného informovaného souhlasu nesmí být subjekt hodnocení nepatříčně ovlivňován k účasti nebo pokračování v klinickém hodnocení.

(2) Pro získání informovaného souhlasu s účastí v klinickém hodnocení zkoušející používá a předává subjektům hodnocení pouze takové informační materiály, které jsou odsouhlaseny zadavatelem a schváleny příslušnou etickou komisí a Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Tyto informační materiály se aktualizují, odsouhlasují a schvalují, kdykoli jsou k dispozici nové informace podstatné pro subjekty hodnocení.

(3) Zkoušející nebo osoba jím pověřená před získáním informovaného souhlasu poskytne subjektu hodnocení, popřípadě jeho zákonnému zástupci dostatek času pro rozhodnutí a příležitost ke vznesení dotazů ohledně klinického hodnocení; tyto dotazy se zodpoví. V případě, že za subjekt hodnocení jedná jeho zákonný zástupce, zkoušející nebo osoba jím pověřená informuje kromě zákonného zástupce i subjekt hodnocení, a to do té míry, do jaké je subjekt hodnocení schopen věci porozumět, a vyžádá si i jeho informovaný souhlas. V takovém případě subjekt hodnocení, pokud je schopen tak učinit, rovněž informovaný souhlas podepíše.

(4) Zkoušející nebo osoba jím pověřená poskytne subjektu hodnocení nebo jeho zákonnému zástupci kopii podepsaného a datem opatřeného informovaného souhlasu, jakož i kopii písemných informací o klinickém hodnocení určených pro subjekty hodnocení, případně včetně veškerých změn a dodatků. V případě, že informovaný souhlas poskytl kromě zákonného zástupce též subjekt hodnocení, obdrží kopii tohoto souhlasu i subjekt hodnocení.

## § 9

### Záznamy a zprávy

(1) Před zahájením klinického hodnocení ve zdravotnickém zařízení, kde je klinické hodnocení prováděno, musí být k dispozici dokumenty uvedené v oddílu I. přílohy č. 3. Tato příloha rovněž stanoví v oddílech II. a III. dokumentaci, která je vedena v průběhu a po ukončení klinického hodnocení. Tyto dokumenty musí být k dispozici, pokud v povolení ke klinickému hodnocení není stanoveno jinak.

(2) Zkoušející zajistí přesné, úplné, čitelné a včasné zaznamenávání údajů v záznamech subjektů hodnocení a ve všech zprávách. Záznamy zkoušejícího

do záznamů subjektů hodnocení jsou v souladu se zdrojovými dokumenty; případné nesrovnalosti musí být vysvětleny.

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

(4) Záznamy související s klinickým hodnocením v místě provádění klinického hodnocení jsou přístupné zadavateli, členům etické komise a pověřeným osobám kontrolních orgánů podle § 4 odst. 3.

(5) Zkoušející na základě vyžádání zadavatele, monitora (§ 20 odst. 3), auditora (§ 21 odst. 2), etické komise či kontrolních úřadů umožní přímý přístup ke všem požadovaným záznamům souvisejícím s klinickým hodnocením.

(6) O průběhu klinického hodnocení v daném místě informuje zkoušející písemně etickou komisí, a to jednou ročně, pokud si etická komise nevyžádá informace častěji. Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje údaje uvedené v příloze č. 4.

(7) Zkoušející informuje neprodleně písemnou zprávou zadavatele, příslušnou etickou komisí a zdravotnické zařízení o jakýchkoliv změnách významně ovlivňujících vedení klinického hodnocení a/nebo zvyšujících riziko subjektů hodnocení.

(8) Zkoušející zajistí po ukončení provádění klinického hodnocení po dobu stanovenou zákonem uchování dokumentace uvedené v příloze č. 3.

## § 10

### Oznamování závažných nežádoucích příhod

(1) Oznámení závažné nežádoucí příhody příslušné etické komisí a zadavateli podle § 38 odst. 3 písm. c) zákona obsahuje údaj o místě hodnocení, název či jméno zadavatele, název klinického hodnocení a číslo protokolu, identifikaci pacienta, popis příhody, název léčiva vyvolávajícího závažnou nežádoucí příhodu, včetně podávané dávky a způsobu podání. Pokud hlášení není provedeno písemně, neprodleně se potvrdí podrobnou písemnou zprávou. V neprodlených a případných následných písemných zprávách se subjekty hodnocení identifikují přednostně identifikačním kódem.

(2) Nežádoucí příhody včetně laboratorních odchylek, které jsou uvedeny v protokolu jako kritické z hlediska hodnocení bezpečnosti, jsou hlášeny v souladu s požadavky na hlášení a v časových termínech upřesněných zadavatelem v protokolu.

(3) Je-li nežádoucí příhodou úmrtí, zkoušející dodá zadavateli a etické komisi jakékoli doplňující požadované informace, zejména pitevní protokoly a ko- nečné lékařské zprávy.

### § 11

#### Přerušeni klinického hodnocení a jeho ukončení před provedením všech úkonů stanovených protokolem

(1) Je-li klinické hodnocení přerušeno nebo ukončeno před provedením všech úkonů stanovených protokolem (dále jen „předčasné ukončení“), zkouše- jící o tom neprodleně informuje subjekty hodnocení a zajistí jejich další léčbu a sledování zdravotního stavu.

(2) Je-li klinické hodnocení přerušeno nebo ukončeno za podmínek uvedených v odstavci 1

- a) zkoušejícím bez předchozího souhlasu zadavatele, zkoušející o tom neprodleně informuje příslušné zdravotnické zařízení, zadavatele a příslušnou etickou komisi; zadavateli a etické komisi poskytne podrobné písemné vysvětlení,
- b) zadavatelem nebo Státním ústavem pro kontrolu léčiv, zkoušející o tom neprodleně informuje pří- slušné zdravotnické zařízení a příslušnou etickou komisi, které poskytne podrobné písemné vysvět- lení.

(3) Je-li klinické hodnocení přerušeno nebo před- časné ukončeno v důsledku trvalého či dočasného od- volání souhlasu etické komise, zkoušející o tom nepro- dleně informuje zdravotnické zařízení a zadavatele, kterému podá podrobné písemné vysvětlení.

(4) Zkoušející informuje zdravotnické zařízení a etickou komisi o předčasném ukončení provádění klinického hodnocení v daném místě.

## HLAVA TŘETÍ

### ZADAVATEL

### § 12

#### Základní činnosti zadavatele

(1) Zadavatel zajišťuje zavedení a udržování sy- stémů zabezpečování a řízení jakosti a používání pí- semně zpracovaných standardních pracovních postupů zaručujících, že klinické hodnocení, včetně provádění s ním souvisejících laboratorních zkoušek a zacházení s údaji, bude prováděno a údaje budou získávány, do- kumentovány, zpracovávány, vyhodnocovány a hlášeny v souladu s protokolem, zásadami správné klinické

praxe a zvláštními právními předpisy,<sup>4)</sup> aby byla za- jištěna jejich věrohodnost a správnost. V případě, že se provádění klinického hodnocení účastní smluvní vý- zkmná organizace, má tato organizace zaveden sy- stém zabezpečování a řízení jakosti obdobně jako za- davatel.

(2) Zadavatel dohodne se zkoušejícím, zdravot- nickým zařízením nebo dalšími osobami podílejícími se na klinickém hodnocení písemnou smlouvou, která může být i přílohou protokolu, podmínky provádění klinického hodnocení, včetně jeho financování a úhrady nákladů na léčení v případě poškození zdraví subjektu hodnocení v souvislosti s jeho účastí na hodnocení, odpovědnost za jednání s etickou komisí či Státním ústavem pro kontrolu léčiv, uchovávání dokumentace a podávání zpráv a informací. Před uzavřením smlouvy o provedení klinického hodnocení poskytne zadavatel zkoušejícímu či zdravotnickému zařízení protokol a aktualizovaný soubor informací pro zkoušejícího a poskytne dostatek času pro seznámení se s protoko- lem a dalšími poskytnutými informacemi.

(3) V písemné smlouvě mezi zadavatelem a zkou- šejícím zadavatel zajistí, že tato smlouva obsahuje zá- vazek zkoušejícího, že

- a) bude provádět klinické hodnocení v souladu se správnou klinickou praxí, příslušnými právními předpisy, podle protokolu odsouhlaseného zada- vatelem a v souladu se stanoviskem etické komise,
- b) bude dodržovat postupy pro zaznamenávání a hlá- šení údajů.

(4) Zadavatel dále zajišťuje, že v písemné smlouvě mezi zadavatelem a zkoušejícím či zdravotnickým za- řízením se vyjádří, že

- a) základní dokumenty týkající se klinického hodno- cení budou uchovávány, při splnění podmínky § 38 odst. 3 písm. f) zákona, dokud zadavatel ne- oznámí zkoušejícímu či zdravotnickému zařízení, že již nejsou potřebné,
- b) bude umožněn přístup do zdravotnických zaří- zení provádějících klinické hodnocení, ke zdrojo- vým dokumentům a ke zprávám pro účely moni- torování, auditů, inspekcí Státního ústavu pro kontrolu léčiv či zahraničních kontrolních úřadů.

(5) Zadavatel dále zajišťuje písemnou smlouvou jednoznačné vymezení povinností, funkcí a činností, které přenáší na smluvní výzkumnou organizaci, jest- liže se taková organizace účastní provádění klinického hodnocení, odpovědnost za správnost a úplnost získa- ných údajů zadavatele však zůstává nedotčena.

<sup>4)</sup> Například vyhláška č. 296/2000 Sb., kterou se stanoví správná výrobní praxe, správná distribuční praxe a bližší podmínky povolování výroby a distribuce léčiv, včetně medikovaných krmiv.

(6) Před zahájením klinického hodnocení zadavatel vymezí, ustanoví a rozdělí všechny povinnosti a funkce vztahující se ke klinickému hodnocení a zajišťuje, aby se na veškerých činnostech souvisejících s přípravou, prováděním, vyhodnocováním, monitorováním a audity klinického hodnocení podílely pouze dostatečně kvalifikované a zkušené osoby, aby tyto osoby byly poučeny o svých právech, povinnostech a popřípadě funkcích a aby jejich kvalifikace byla dokumentována.

(7) Zadavatel ustanoví náležitě kvalifikovaného a snadno dostupného lékaře pro poskytování konsultací o zdravotních problémech a otázkách vzniklých v souvislosti s klinickým hodnocením.

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

(9) Zadavatel zajišťuje aktualizaci souboru informací pro zkoušejícího v případě, že zjistí nové informace o hodnoceném léčivu.

(10) Zjistí-li zadavatel porušení protokolu studie, standardních pracovních postupů, zásad správné klinické praxe, právních předpisů či požadavků Státního ústavu pro kontrolu léčiv zkoušejícím, zdravotnickým zařízením nebo dalšími osobami podílejícími se na klinickém hodnocení, provede neprodleně opatření za účelem zajištění odstranění nedostatků. Jestliže monitorování nebo audit odhalily závažné nebo trvalé porušení podle předchozí věty na straně zkoušejícího či zdravotnického zařízení, ukončí zadavatel účast zkoušejícího v klinickém hodnocení či ukončí klinické hodnocení v tomto místě.

(11) Jestliže zadavatel je zároveň zkoušejícím, vztahují se na něj i ustanovení platná pro zkoušejícího, s výjimkou odstavce 4.

(12) V případě klinického hodnocení, které probíhá na více místech, zadavatel zajišťuje zejména, že

- a) před zahájením klinického hodnocení jsou dokumentovány odpovědnosti koordinujícího zkoušejícího, pokud je určen, a ostatních zúčastněných zkoušejících,
- b) všichni zkoušející získají pokyny pro dodržování protokolu, jednotného souboru standardů pro posuzování klinických a laboratorních výsledků a pro vyplňování záznamů subjektů hodnocení,
- c) je umožněna komunikace mezi zkoušejícími,
- d) zkoušející jsou informováni o závažných neočekávaných nežádoucích účincích hodnocených léčiv, které se vyskytly v ostatních místech hodnocení.

(13) Zadavatel zajišťuje ověření, že každý subjekt hodnocení poskytl písemný souhlas s přímým přístupem do jeho původní zdravotní dokumentace za úče-

lem monitorování, auditu, kontroly etickou komisí a inspekce kontrolního úřadu v souvislosti s klinickým hodnocením.

## § 13

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

(1) Žádost o udělení povolení klinického hodnocení nebo ohlášení klinického hodnocení (§ 35 odst. 4 zákona) podává Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv zadavatel nebo jím pověřená osoba. V případě, že žádost či ohlášení podává jiná osoba než zadavatel, předkládá s každou žádostí či ohlášením úředně ověřené pověření. Jednotlivé části dokumentace se předkládají samostatně, s průběžně číslovanými stránkami, opatřené uvedením obsahu.

(2) S žádostí nebo ohlášením klinického hodnocení se předkládá ve dvojím vyhotovení, pokud ve zvláštních případech Státní ústav pro kontrolu léčiv nestanoví jinak, následující dokumentace:

- a) protokol [§ 38 odst. 2 písm. a) zákona] a jeho případné dodatky obsahující údaje uvedené v příloze č. 1,
- b) písemné informace určené zkoušejícímu, a to buď ve formě souboru informací pro zkoušejícího, který obsahuje údaje podle přílohy č. 5, nebo ve formě souhrnu údajů o přípravku (§ 2 odst. 13 zákona),
- c) písemný informovaný souhlas subjektu hodnocení či jeho zákonného zástupce v českém jazyce s případnými dodatky,
- d) písemné informace určené subjektům hodnocení včetně poučení subjektu hodnocení či jeho zákonného zástupce v českém jazyce,
- e) formuláře záznamů subjektů hodnocení,
- f) informace, zda ke klinickému hodnocení bylo již vydáno některou etickou komisí či zahraničním kontrolním úřadem nesouhlasné stanovisko,
- g) farmaceutické údaje o hodnocených léčivech podle přílohy č. 6.

Jde-li o klinická hodnocení, jejichž cílem není získání podkladů pro registraci nebo vývoj léčivého přípravku, či jde o klinická hodnocení zvláštní povahy (compassionate use), nevyžaduje se předložení úplné dokumentace.

(3) Jde-li o klinické hodnocení podléhající povolení a hodnoceným léčivem je geneticky modifikovaný



organismus,<sup>5)</sup> předkládá se spolu s žádostí, popřípadě před vydáním povolení, doklad o zapsání geneticky modifikovaného organismu do Seznamu geneticky modifikovaných organismů a produktů schválených pro uvádění do oběhu v České republice podle zvláštního právního předpisu.<sup>6)</sup> Spolu s žádostí se předkládá hodnocení rizika podle zvláštního právního předpisu.<sup>7)</sup>

(4) Na základě vyžádání Státního ústavu pro kontrolu léčiv předloží zadavatel další podklady potřebné k posouzení daného klinického hodnocení. Státní ústav pro kontrolu léčiv může jednotlivé části požadované dokumentace podle odstavce 2, postup charakteristický pro jednotlivé typy klinického hodnocení a z toho vycházející požadavky a potřebné podklady oznámit zveřejněním ve svém informačním prostředí [§ 9 odst. 1 písm. a) bod 1 zákona].

#### § 14

##### Vedení klinického hodnocení, sběr údajů a uchování záznamů

(1) Zadavatel v průběhu klinického hodnocení průběžně vyhodnocuje postup klinického hodnocení, bezpečnost hodnoceného léčiva, popřípadě kritické parametry účinnosti a na základě zjištěných poznatků činí příslušná opatření, včetně změn podmínek provádění klinického hodnocení nebo jeho ukončení. Zadavatel může pro vyhodnocování postupu klinického hodnocení, včetně vyhodnocování údajů o bezpečnosti a kritických parametrů účinnosti, ustavit nezávislou komisi hodnotící průběžně údaje. Tato komise doporučuje zadavateli, zda pokračovat, upravit nebo zastavit klinické hodnocení. Komise pracuje podle písemných pracovních postupů a vede písemné záznamy o svých jednáních.

(2) Při použití elektronického nebo dálkového systému vedení údajů o klinickém hodnocení zadavatel

- a) zajistí a doloží, že tyto elektronické systémy splňují jím stanovená kritéria na úplnost, přesnost, spolehlivost a jsou vhodné pro daný účel,
- b) udržuje standardní pracovní postupy pro používání těchto systémů,
- c) zajišťuje, že navržené systémy dovolují změny údajů takovým způsobem, že jsou dokumentovány a vložené údaje nejsou vymazány,
- d) udržuje bezpečnostní systém zabraňující neoprávněnému přístupu k údajům,
- e) vede seznam osob, které jsou oprávněny provádět změny údajů,

- f) zajišťuje odpovídajícím způsobem zálohování údajů,
- g) zajišťuje zaslepení údajů, jestliže je klinické hodnocení zaslepeno, a to po dobu trvání zaslepení klinického hodnocení.

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

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

(5) Zadavatel zajistí před zahájením a v průběhu klinického hodnocení vypracování a vedení dokumentace podle přílohy č. 3. Každý převod vlastnictví údajů získaných z klinického hodnocení a případné přerušování klinického vývoje hodnoceného léčiva oznámí zadavatel Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

(6) Zadavatel uchovává po ukončení klinického hodnocení dokumenty uvedené v příloze č. 3 po stejnou dobu jako zkoušející [§ 38 odst. 3 písm. f) zákona].

(7) Zadavatel má vypracované písemné postupy zajišťující, aby změny učiněné zástupci zadavatele v záznamech subjektů hodnocení byly nezbytné, dokumentované a odsouhlasené zkoušejícím. V případě uskutečnění takových změn zástupce zadavatele poskytne zkoušejícímu záznam o změnách a opravách.

#### § 15

##### Informace o průběhu klinického hodnocení

(1) Po zahájení klinického hodnocení zadavatel nejpozději do 60 dnů informuje písemně Státní ústav pro kontrolu léčiv o datu a místě, kde bylo klinické hodnocení zahájeno v České republice.

(2) Pokud jsou zjištěny nové skutečnosti, které by mohly mít negativní vliv na bezpečnost subjektů hodnocení, mohly by ovlivnit provádění klinického hodnocení či by mohly vést ke změně stanoviska etické komise k provádění klinického hodnocení, zadavatel neprodleně informuje Státní ústav pro kontrolu léčiv, zkoušející, a pokud tak neučiní zkoušející, i etické komise; stejným způsobem informuje i o ukončení klinického hodnocení před provedením všech úkonů stanovených protokolem a sdělí důvody, které k předčasnému ukončení vedly.

(3) Oznámení závažného neočekávaného nežádoucího účinku [§ 38 odst. 2 písm. b) bod 3 zákona]

<sup>5)</sup> § 2 písm. d) zákona č. 153/2000 Sb., o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a produkty a o změně některých souvisejících zákonů.

<sup>6)</sup> § 9 zákona č. 153/2000 Sb.

<sup>7)</sup> § 4 vyhlášky č. 374/2000 Sb., o bližších podmínkách nakládání s geneticky modifikovanými organismy a produkty.

obsahuje název či jméno zadavatele, název klinického hodnocení a číslo protokolu, identifikaci zdroje hlášení (místa hodnocení), identifikaci pacienta, popis nežádoucího účinku, název léčiva vyvolávajícího nežádoucí účinek, včetně podávané dávky a způsobu podání, a vyhodnocení příčinné souvislosti nežádoucího účinku s podáním léčiva.

(4) Zpráva o průběhu klinického hodnocení [§ 38 odst. 2 písm. 2 písm. b) bod 6 zákona] obsahuje údaje uvedené v příloze č. 4.

### § 16

#### Ohlášení změny podmínek klinického hodnocení

(1) Za tyto změny podmínek klinického hodnocení, které se ohlašují Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, se považují zejména změny protokolu, včetně podstatných změn plánovaného počtu subjektů hodnocení, dávkování a délky podávání hodnocených léčiv, vstupních a výstupních podmínek, vyhodnocovaných parametrů a postupů odběru vzorků.

(2) Ustanovení odstavce 1 neplatí, jestliže jde o opatření přijatá zkoušejícím [§ 38 odst. 3 písm. d) zákona] nebo o odchylku od schváleného protokolu organizační nebo administrativní povahy.

(3) Závažné změny podmínek klinického hodnocení, které mění charakter klinického hodnocení, zejména změny cílů klinického hodnocení, podstatné změny kritérií výběru subjektů hodnocení a podstatné změny hodnocených léčiv, se považují za nové klinické hodnocení, a v takovém případě se předkládá nová žádost o povolení.

### § 17

#### Ostatní informace o hodnoceném přípravku a klinickém hodnocení

Zadavatel klinického hodnocení neprodleně písemně informuje Státní ústav pro kontrolu léčiv o

- a) změně svého sídla či adresy,
- b) nových poznatků o hodnoceném léčivu,
- c) opatřeních úřadů cizích států či etických komisí, která se vztahují k danému klinickému hodnocení a mohou ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení,
- d) přerušení klinického hodnocení či jeho předčasném ukončení v České republice; v tomto případě informaci poskytnete nejpozději do 15 dnů; tato informace obsahuje údaje uvedené v příloze č. 7,
- e) zastavení vývoje léčiva.

### § 18

#### Informace o ukončení klinického hodnocení a souhrnná zpráva

(1) Informaci o ukončení provádění klinického hodnocení předkládá zadavatel Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv do 90 dnů od ukončení klinického hod-

nocení v České republice a tato informace obsahuje údaje uvedené v příloze č. 7.

(2) Zadavatel po ukončení provádění klinického hodnocení bezodkladně vypracuje souhrnnou zprávu [§ 38 odst. 2 písm. b) bod 7 zákona], ve které uvede závěry daného klinického hodnocení a jejich interpretaci. Souhrnná zpráva obsahuje náležitosti uvedené v příloze č. 8.

### § 19

#### Hodnocená léčiva a jejich označování

(1) Zadavatel zajišťuje, že

- a) hodnocená léčiva jsou charakterizována přiměřeně stupni jejich vývoje,
- b) pro hodnocená léčiva jsou stanoveny vhodná doba, teplota a další podmínky uchovávání a v případě potřeby určeny i postupy pro konečnou úpravu hodnocených léčiv před podáním subjektům hodnocení a pomůcky pro jejich aplikaci a že hodnocená léčiva jsou stabilní po celou dobu jejich používání,
- c) hodnocená léčiva jsou balena tak, aby byla chráněna před kontaminací a znehodnocením během dopravy a uchovávání,
- d) hodnocená léčiva jsou řádně označena podle odstavce 2 a případně kódována; v případě zaslepeného klinického hodnocení zadavatel zajišťuje, že hodnocená léčiva jsou kódována způsobem umožňujícím zaslepení a že systém kódování umožňuje rychlou identifikaci hodnoceného přípravku v případě, že to vyžaduje zdravotní stav subjektu hodnocení; každé porušení zaslepení musí být zjistitelné.

(2) Označení vnějšího obalu hodnoceného léčiva [§ 38 odst. 2 písm. c) zákona] uvádí

- a) název zadavatele,
- b) lékovou formu,
- c) způsob podání,
- d) množství léčiva obsaženého v balení,
- e) název a sílu přípravku, jde-li o nezaslepená klinická hodnocení,
- f) číslo šarže nebo kód identifikující obsah,
- g) identifikaci klinického hodnocení,
- h) identifikační kód subjektu hodnocení či místo pro jejich doplnění,
- i) údaje o době použitelnosti hodnoceného léčiva formou uvedení data (měsíc/rok),
- j) údaje o podmínkách jeho uchovávání,
- k) text „Pouze pro použití v klinickém hodnocení“ nebo jiný text obdobného významu v českém jazyce,
- l) pokyny k použití v českém jazyce a text „Chraňte před dětmi“ nebo jiný text obdobného významu

v českém jazyce, je-li hodnocené léčivo používáno subjektem hodnocení bez přímého dohledu lékaře.

(3) V případě, že vnější obal je označen údaji podle odstavce 2, postačuje, když označení vnitřního obalu hodnoceného léčiva uvádí název zadavatele, číslo šarže anebo kód identifikující obsah. Je-li to možné, hodnocené léčivo se označí identifikačním kódem subjektu hodnocení. Jde-li o ampule, uvede se způsob podání.

(4) V případě změny data určujícího dobu použitelnosti se obal hodnoceného léčiva označí dalším štítkem, na kterém se uvede nové datum a zopakuje se číslo identifikující šarže.

(5) Pokud jsou v průběhu klinického vývoje hodnoceného léčiva provedeny významné změny lékové formy, zajistí zadavatel před použitím nové lékové formy v klinickém hodnocení údaje o nové lékové formě potřebné k posouzení, zda a do jaké míry provedené změny ovlivní farmakokinetický profil hodnoceného léčiva.

(6) Zadavatel neposkytne zkoušejícímu či zdravotnickému zařízení hodnocené léčivo, dokud neobdržel všechny dokumenty potřebné v daném místě pro zahájení klinického hodnocení, zejména souhlasné stanovisko etické komise a povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv k provádění klinického hodnocení.

(7) Zadavatel zajišťuje

- a) vedení záznamů dokládajících přepravu, příjem, uchovávání, vrácení a likvidaci hodnocených léčiv,
- b) vytvoření a uplatnění systému stahování hodnocených léčiv a dokumentování stahování, zejména stažení závadného léčiva, vrácení léčiv po ukončení klinického hodnocení a vrácení léčiv s ukončenou dobou použitelnosti,
- c) vytvoření a uplatnění systému zacházení s nepoužitými hodnocenými léčivy, včetně dokumentování tohoto zacházení.

(8) Zadavatel zajistí dostatečné množství hodnoceného léčiva pro přezkoušení specifikací v případě potřeby a uchovávání záznamů o analýzách a charakteristikách vzorků jednotlivých šarží; zadavatel zajistí uchovávání vzorků hodnoceného léčiva do vyhodnocení údajů získaných při klinickém hodnocení, pokud to umožňuje jejich stabilita.

#### HLAVA IV

### MONITOROVÁNÍ A AUDIT KLINICKÉHO HODNOCENÍ

#### § 20

#### Monitorování klinického hodnocení

(1) Dohled nad klinickým hodnocením zajišťuje

zadavatel monitorováním klinického hodnocení, kterým ověřuje především, že

- a) práva a bezpečnost všech subjektů hodnocení nejsou narušeny,
- b) zaznamenávané údaje jsou správné, úplné a ověřitelné na základě zdrojových dokumentů,
- c) klinické hodnocení probíhá v souladu s poslední schválenou verzí protokolu a jeho případnými dodatky, správnou klinickou praxí a právními předpisy.

(2) Rozsah a způsob monitorování zadavatel určí s ohledem na cíl, účel, uspořádání, složitost, zaslepení, rozsah a cílové parametry daného klinického hodnocení. Monitorování se zpravidla provádí před zahájením, v průběhu a po ukončení klinického hodnocení.

(3) Zadavatel může ustanovit osoby, které sledují klinické hodnocení v místě hodnocení před zahájením klinického hodnocení, v jeho průběhu a při jeho ukončení (dále jen „monitoři“) a zajišťují součinnost zadavatele se zkoušejícími. Tyto osoby

- a) mají příslušnou kvalifikaci a znalosti potřebné k monitorování klinického hodnocení; jejich kvalifikace je dokumentována,
- b) jsou seznámeny s hodnocenými léčivy, protokolem, písemným informovaným souhlasem a dalšími písemnými informacemi poskytovanými subjektům hodnocení, standardními pracovními postupy zadavatele, správnou klinickou praxí a právními předpisy vztahujícími se ke klinickému hodnocení.

(4) Při monitorování klinického hodnocení postupují monitoři podle přílohy č. 9.

#### § 21

#### Audit

(1) Za audit se považuje systematické a nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení, jež má určit, zda byly realizovány činnosti vztahující se ke klinickému hodnocení a zda byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny údaje podle protokolu, standardních pracovních postupů zadavatele, správné klinické praxe a právních předpisů.

(2) Zadavatel k provádění auditu určí osoby, které jsou nezávislé na prováděném klinickém hodnocení, nezajišťují jeho monitorování ani kontrolu zabezpečování jakosti (dále jen „auditoři“); auditoři mají náležitou kvalifikaci a znalosti potřebné k provádění auditů klinického hodnocení a jejich kvalifikace je dokumentována.

(3) Zadavatel zajistí, aby audity byly prováděny podle písemných, jím vypracovaných postupů, které stanoví předmět auditu, způsob provedení auditu, frekvenci auditů, formu a obsah zpráv o auditu.

(4) Plán auditů a zvolené postupy se přizpůsobují povaze klinického hodnocení, zejména s ohledem na údaje předkládané kontrolním úřadům, počtu subjektů hodnocení, typu a složitosti klinického hodnocení, míře rizika pro subjekty hodnocení a případně i nedostatkům s ohledem na dodržování zásad správné klinické praxe či právních předpisů zjištěným v dosavadním průběhu klinického hodnocení.

(5) Pozorování a nálezy auditorů se dokumentují a tyto záznamy se uchovávají v souladu s přílohou č. 3.

(6) Při zjištění nedostatků v činnosti zkoušejícího, zdravotnického zařízení nebo zadavatele s ohledem na dodržování protokolu, standardních postupů, správné klinické praxe a právních předpisů auditem provede zadavatel neprodleně nápravná opatření.

(7) Jestliže nedostatky podle odstavce 6 jsou závažné nebo trvalé, zadavatel ukončí účast zkoušejícího nebo zdravotnického zařízení v klinickém hodnocení a informuje neprodleně o této skutečnosti etickou komisí a Státní ústav pro kontrolu léčiv. Stejným způsobem zadavatel postupuje, byly-li takové nedostatky zjištěny monitorováním klinického hodnocení podle § 20.

## ČÁST TŘETÍ

### KLINICKÉ HODNOCENÍ VETERINÁRNÍCH LÉČIV

#### § 22

#### Dozor nad průběhem klinického hodnocení

(1) Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv vykonává dozor nad průběhem klinického hodnocení, které povolil. Stupeň dozoru, který Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv vykonává nad průběhem klinického hodnocení léčiv, je odvislý od rozsahu a zaměření klinického hodnocení.

(2) Bližší informace týkající se klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků uveřejní Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv ve svém informačním prostředku [§ 12 odst. 1 písm. a) bod 1 zákona].

#### § 23

#### Zkoušející

(1) Před zahájením klinického hodnocení se zkoušející obeznámí se správným používáním a vlastnostmi hodnoceného léčiva, jak jsou popsány v protokolu a jeho dodatcích, v souboru informací pro zkoušejícího a v dalších informačních materiálech poskytnutých zadavatelem.

#### (2) Zkoušející

- a) zajišťuje, aby všechny osoby spolupracující na provádění klinického hodnocení v daném místě byly dostatečně zkušené a kvalifikované a byly náležitě informovány o protokolu a jeho dodatcích, o hodnocených léčivech a o svých úkolech v souvislosti s klinickým hodnocením,
- b) vede písemnou evidenci osob, které pověřil prováděním úkolů podstatných pro průběh klinického hodnocení.

#### § 24

#### Záznamy a zprávy

(1) O průběhu klinického hodnocení je vedena dokumentace (§ 39 odst. 16 zákona) stanovená v příloze č. 10.

(2) Před zahájením klinického hodnocení v daném místě musí být k dispozici dokumenty uvedené v příloze č. 10.

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

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

(5) Zkoušející zajistí po ukončení provádění klinického hodnocení, po dobu stanovenou § 39 odst. 15 písm. g) zákona, uchování dokumentace uvedené v příloze č. 10.

(6) Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje údaje uvedené v příloze č. 11.

(7) Zkoušející zajistí přesné, úplné, čitelné a včasné zaznamenávání údajů v záznamech subjektů hodnocení a ve všech zprávách. Záznamy zkoušejícího do záznamů subjektů hodnocení jsou v souladu se zdrojovými dokumenty; případné nesrovnalosti musí být vysvětleny.

(8) Zkoušející na základě vyžádání zadavatele, monitora, auditora či kontrolních úřadů umožní přímý přístup ke všem požadovaným záznamům souvisejícím s klinickým hodnocením.

#### § 25

#### Oznamování závažných nežádoucích účinků

Oznámení Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv a zadavateli obsahuje údaj o místě hodnocení, název či jméno zadavatele, název klinického hodnocení a číslo protokolu, identifikaci zvířete, popis reakce, název léčiva vyvolávajícího závažný nežádoucí účinek, včetně podávané dávky a způsobu podání. Oznámení Ústavu pro státní kontrolu

veterinárních biopreparátů a léčiv se považuje za neprodlené, je-li doručeno nejpozději do 15 dnů od zachycení události; v případě události, která měla za následek smrt nebo ohrozila zvíře na životě, se doručí informace nejpozději do 7 dnů od události.

### § 26

#### Přerušení a předčasné ukončení klinického hodnocení

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

### § 27

#### Zadavatel

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

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

### § 28

#### Žádost o povolení klinického hodnocení

(1) Žádost o udělení povolení klinického hodnocení (§ 39 odst. 8 zákona) podává Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv ve dvojím vyhotovení zadavatel nebo jím pověřená osoba. V případě, že žádost podává osoba pověřená zadavatelem, předkládá s každou částí úředně ověřené pověření. Jednotlivé části dokumentace se předkládají samostatně, s průběžně číslovanými stránkami a s uvedením obsahu.

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

- a) povolení k použití pokusných zvířat vydané příslušným státním orgánem podle zvláštních právních předpisů,<sup>8)</sup>
- b) protokol [§ 39 odst. 13 písm. a) zákona] a jeho případné dodatky obsahující údaje uvedené v příloze č. 12,
- c) písemné informace určené zkoušejícímu, a to buď ve formě souboru informací pro zkoušejícího, který obsahuje údaje podle přílohy č. 13, nebo ve formě souhrnu údajů o přípravku (§ 2 odst. 13 zákona),
- d) písemné informace určené chovatelům v českém jazyce,
- e) formuláře záznamů hodnocených zvířat,
- f) informace, zda ke klinickému hodnocení bylo již vydáno zahraničním kontrolním úřadem nesouhlasné stanovisko,
- g) farmaceutické údaje o hodnocených léčivech podle přílohy č. 14,
- h) doklad o uhrazení nákladů předem podle § 38 odst. 2 písm. b) bodu 6 zákona.

(3) Na základě vyžádání Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv předloží zadavatel další podklady potřebné k posouzení daného klinického hodnocení. Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv může jednotlivé části požadované dokumentace podle odstavce 2, postup stanovený pro jednotlivé typy klinického hodnocení a z toho vycházející požadavky a potřebné podklady, oznámit zveřejněním ve svém informačním prostředí [§ 12 odst. 1 písm. a) bod 1 zákona].

(4) Je-li hodnoceným léčivem geneticky modifikovaný organismus, předkládají se spolu s žádostí dokumenty uvedené v § 13 odst. 3.

### § 29

#### Vedení klinického hodnocení

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

(2) Zadavatel používá jednoznačný identifikační

<sup>8)</sup> Zákon č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění zákona č. 162/1993 Sb., zákona č. 193/1994 Sb., zákona č. 243/1997 Sb. a zákona č. 30/1998 Sb.

Zákon č. 166/1999 Sb., o veterinární péči a o změně některých souvisejících zákonů.

Zákon č. 114/1992 Sb., o ochraně přírody a krajiny, ve znění pozdějších předpisů.

Zákon č. 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

kód hodnocených zvířat umožňující identifikaci všech sledovaných údajů jednotlivých hodnocených zvířat.

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

### § 30

#### Ostatní informace o hodnoceném léčivu a klinickém hodnocení

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

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

### § 31

#### Informace o ukončení hodnocení a souhrnná zpráva

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

(2) Informace o ukončení klinického hodnocení obsahuje údaje uvedené v příloze č. 15.

(3) Zadavatel po ukončení klinického hodnocení bezodkladně vypracuje souhrnnou zprávu, ve které uvede závěry daného klinického hodnocení a jejich interpretaci. Souhrnná zpráva obsahuje náležitosti uvedené v příloze č. 16.

### § 32

#### Hodnocená léčiva a jejich označení

(1) Zadavatel stanoví pro hodnocená léčiva vhodnou dobu, teplotu a další podmínky uchovávání, v případě potřeby určí i postupy pro konečnou úpravu hodnocených léčiv před podáním hodnoceným zvířatům a pomůcky pro jejich aplikaci.

(2) Zadavatel zajistí, že

- hodnocená léčiva jsou charakterizována přiměřeně ke stadiu jejich vývoje, jsou označena a případně kódována způsobem, který v případě potřeby umožní zaslazení,

b) stabilita hodnocených léčiv vyhovuje po celou dobu jejich používání,

c) balení hodnocených léčiv chrání před kontaminací a znehodnocením během dopravy a uchovávání,

d) je uchováno dostatečné množství hodnocených léčiv pro jejich případnou kontrolu a jsou uchovány záznamy o analýzách a charakteristikách vzorků jednotlivých šarží; vzorky jsou uchovávány, dokud nejsou údaje získané při klinickém hodnocení vyhodnoceny.

(3) Označení obalu hodnoceného léčiva musí obsahovat údaje uvedené ve zvláštním právním předpisu,<sup>9)</sup> přičemž se přihlíží ke stadiu klinického hodnocení. Označení dále obsahuje text „Pouze pro použití v klinickém hodnocení“. V případě, že vnější obal je označen údaji podle odstavce 3, postačuje, když označení vnitřního obalu hodnoceného léčiva umožňuje jednoznačnou identifikaci.

(4) V případě změny data určujícího dobu použitelnosti se obal hodnoceného léčiva označí dalším štítkem, na kterém se uvede nové datum a zopakuje se číslo identifikující šarží.

(5) V případě zaslepeného klinického hodnocení zadavatel zajistí, že systém kódování umožní rychlou identifikaci hodnoceného přípravku. Pokud to vyžaduje zdravotní stav zvířete, každé porušení zaslepení musí být zjištělné.

(6) Zadavatel zajistí

- včasné dodávání hodnocených léčiv zkoušejícímu,
- vypracování písemných pracovních postupů pro zacházení s hodnocenými léčivy v průběhu klinického hodnocení, jejich uchovávání, výdej, vracení a evidenci,
- vedení záznamů dokládajících dodávání, převzetí, vracení a likvidaci hodnocených léčiv,
- systém stahování hodnocených léčiv a dokumentování stahování, zejména pro případ stažení závadného léčiva,
- systém likvidace nepoužitých hodnocených léčiv, včetně dokumentování likvidace.

### § 33

#### Monitorování klinického hodnocení

(1) Za účelem ověřování toho, zda

- nejsou porušovány právní předpisy týkající se ochrany zvířat,<sup>8)</sup>
- zaznamenávané údaje jsou správné, úplné a ověřitelné na základě zdrojových dokumentů,
- klinické hodnocení probíhá v souladu se schváleným protokolem a jeho případnými dodatky, se

<sup>9)</sup> Vyhláška č. 473/2000 Sb., kterou se stanoví podrobnosti o registraci, jejich 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.

zásadami správné klinické praxe, zejména zda je uplatňován systém zabezpečování jakosti, a s právními předpisy.

(2) Zadavatel může ustanovit osoby, které sledují klinické hodnocení v místě hodnocení před zahájením klinického hodnocení, v jeho průběhu a při jeho ukončení (dále jen „monitoři“) a zajišťují součinnost zadavatele se zkoušejícími. Tyto osoby

- a) mají příslušnou kvalifikaci a znalosti potřebné k monitorování klinického hodnocení; jejich kvalifikace je dokumentována,
- b) jsou seznámeny s hodnocenými léčivy, protokolem, písemným souhlasem chovatele a dalšími písemnými informacemi poskytovanými chovatelem, se standardními pracovními postupy zadavatele, správnou klinickou praxí a s právními předpisy vztahujícími se ke klinickému hodnocení.

(3) Při monitorování klinického hodnocení postupují monitoři podle přílohy č. 9.

#### § 34

##### Audit

(1) Audit provádějí osoby nezávislé na daném klinickém hodnocení a osobách, které se na něm podílí.

(2) Zadavatel zajistí, aby audity byly prováděny podle písemných, zadavatelem vypracovaných postupů, které stanoví předmět auditu, způsob provedení auditu, frekvenci auditů, formu a obsah zpráv o auditu.

(3) Plán auditů a zvolené postupy se řídí významem a účelem klinického hodnocení, počtem hodnocených zvířat, typem a složitostí hodnocení, úrovní rizik pro hodnocená zvířata a dosavadními poznatky o klinickém hodnocení.

(4) Pozorování a nálezy auditorů jsou dokumentovány; zadavatel uchovává potvrzení o vykonaném auditu.

#### § 35

##### Klinické hodnocení imunobiologických přípravků

Pro klinické hodnocení veterinárních imunobiologických přípravků přiměřeně platí ustanovení části třetí. Imunobiologické přípravky musí splňovat specifické požadavky týkající se analytických zkoušek, zkoušek bezpečnosti a účinnosti. Zkoušky musí být uvedeny tak, aby mohly být reprodukovány. U zkoušek uvedených v lékopisu<sup>10)</sup> může být popis nahrazen příslušným odkazem. Pokud se návrhy zkoušek kvality, bezpečnosti a účinnosti odchyľují od

lékopisných postupů, je třeba, aby tyto odchylky byly zadavatelem řádně zdůvodněny.

##### Kvalitativní a kvantitativní podrobnosti o složkách

#### § 36

Zadavatel v klinickém hodnocení ověřuje kvalitativní podrobnosti a vyjadřuje se k

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

#### § 37

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

- a) počtu organismů v imunobiologickém přípravku,
- b) obsahu specifického proteinu,
- c) počtu mezinárodních jednotek (IU) nebo jednotek biologické aktivity na dávku nebo objem,
- d) mase nebo objemu adjuvancií nebo vehikul,
- e) účinnosti každého konzervačního systému,
- f) biologické aktivity definované mezinárodní jednotkou.

##### Produkce a kontrola výchozích materiálů

#### § 38

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

#### § 39

Zadavatel zajistí, že

- a) produkce vakcín je založena na systému jednotné inokulace a na vytvoření buněčných bank,
- b) u sér je uveden původ, zdravotní a imunologický stav produkujících zvířat,
- c) je dokumentován původ a anamnéza výchozích materiálů; byl-li tento materiál získán genetickým inženýrstvím, jsou uvedeny veškeré kroky včetně průkazu genetické stability,
- d) materiály pro inokulaci, včetně buněčných bank a surového séra pro produkci antiséra, jsou zkoušeny na identitu a cizí agens,

<sup>10)</sup> Vyhláška č. 1/1998 Sb., kterou se stanoví požadavky na jakost, postup při přípravě, zkoušení, uchování a dávkování léčiv (Český lékopis 1997), ve znění vyhlášky č. 296/1999 Sb.

- e) buňky buněčných bank si zachovaly nezměněné vlastnosti,
- f) živé atenuované vakcíny jsou stabilní.

## § 40

Zadavatel u kontrolních zkoušek během výroby zajistí

- a) shodu výrobního procesu a finálního imunobiologického přípravku,
- b) zkoušení inaktivace nebo detoxikace u inaktivovaných nebo detoxikovaných vakcín nebo bezprostředně po inaktivačním nebo detoxikačním procesu u každého výrobního cyklu.

## § 41

Zadavatel zajistí u kontrolních zkoušek finálního imunobiologického přípravku, že

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

## § 42

Zadavatel prověřuje zkoušku stability a dokládá

- a) uvažovanou dobu použitelnosti za navržených podmínek,
- b) u rekonstituovaných imunobiologických přípravků dobu použitelnosti po rekonstituci,
- c) provedení studií u nejméně 3 šarží.

**Ověřování bezpečnosti**

## § 43

Zadavatel zajistí ze všeobecných požadavků provádění zkoušek

- a) na cílovém druhu zvířat,
- b) dávkou doporučenou pro použití a obsahující maximální titer nebo účinnost,
- c) vzorkem odebraným ze šarže připravené podle popsaného postupu.

## § 44

Zadavatel v laboratorních zkouškách prověřuje

- a) bezpečnost aplikace jedné dávky. Dávka musí být aplikována každou doporučenou cestou, každému druhu a kategorii, pro které je určena, včetně zvířat nejnižší věkové kategorie pro aplikaci. Doba pozorování celkových a místních reakcí je nejméně 14 dní po aplikaci,
- b) bezpečnost jedné aplikace nadměrné dávky. Tato nadměrná dávka obsahující 10 dávek živé vakcíny nebo 2 dávky inaktivovaného imunobiologického přípravku musí být aplikována každou doporučenou cestou aplikace, a to nejcitlivější kategorii cílového zvířete. Doba pozorování celkových a místních reakcí je nejméně 14 dnů po aplikaci,
- c) bezpečnost opakovaného aplikování jedné dávky. Aplikace doporučenou cestou musí být provedena na nejcitlivější kategorii cílového druhu. Doba pozorování musí být nejméně 14 dnů po poslední aplikaci,
- d) průběh reprodukce po aplikaci doporučené dávky, a to u každé z doporučených cest aplikace, zejména u materiálů s potenciálním rizikovým faktorem (účinky na potomstvo, teratogenní účinky apod.),
- e) imunologické funkce tam, kde může imunobiologický přípravek nepříznivě ovlivnit imunitní odpověď,
- f) u živých vakcín
  1. šíření vakcinačního kmene z vakcinovaných na nevakcinovaná zvířata,
  2. návrat virulence atenuovaných vakcín po nejméně 5 sériových pasážích na cílovém druhu, a to cestou aplikace, kterou s největší pravděpodobností dochází k reverzi virulence,
  3. rozšiřování ve vakcinovaném zvířeti – trusu, moči, mléce, vejcích, orálních a nasálních sekretech. Predilekční místa replikace se vyšetřují u významných zoonóz,
  4. biologické vlastnosti vakcinačního kmene – podle potřeby,
  5. rekombinace nebo genomové opětovné roztřídění kmenů s terénními nebo jinými kmeny,
- g) rezidua a navrhuje ochrannou lhůtu u přípravků s adjuvancií nebo s konzervačními prostředky a u živých vakcín proti významným zoonózám navrhuje ochrannou lhůtu se zřetelem pro místo vpichu,
- h) interakce – jakékoliv známé s jinými léčivy.

## § 45

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



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

#### Ověřování účinnosti

##### § 46

Zadavatel u všeobecných požadavků zajistí, že

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

##### § 47

Zadavatel v laboratorních pokusech zajistí, že

- a) je proveden průkaz účinnosti za dobře kontrolovatelných podmínek na cílovém zvířeti. Tyto podmínky musí co nejvíce napodobovat přirozené podmínky pro infekci,
- b) podle možnosti je specifikován a dokumentován

Ministr zemědělství:

Ing. Fencel v. r.

mechanismus imunity u cílového zvířete doporučenou cestou aplikace.

##### § 48

(1) Zadavatel v terénním ověřování zajistí

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

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

##### § 49

Zadavatel po ukončení klinického hodnocení bezodkladně vypracuje souhrnnou zprávu, která obsahuje náležitosti uvedené v přílohách č. 16 a 17.

## ČÁST ČTVRTÁ ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

##### § 50

#### Zrušovací ustanovení

Zrušuje se vyhláška č. 230/1999 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv.

##### § 51

#### Účinnost

Tato vyhláška nabývá účinnosti dnem vyhlášení.

Ministr zdravotnictví:

prof. MUDr. Fišer, CSc. v. r.

## **Protokol klinického hodnocení a dodatky protokolu**

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

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

### **1. Základní informace**

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

### **2. Cíle klinického hodnocení**

Podrobný popis cílů a zdůvodnění klinického hodnocení.

### **3. Plán klinického hodnocení**

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

### **4. Výběr subjektů hodnocení a jejich vyřazení**

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

shromažďovaných pro vyřazené subjekty, jejich následné sledování a údaje o tom, zda a jak jsou subjekty nahrazovány.

### **5. Léčba subjektů hodnocení**

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

### **6. Hodnocení účinnosti**

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

### **7. Hodnocení bezpečnosti**

Uvedou se parametry bezpečnosti, metody a časování posuzování, zaznamenávání a vyhodnocování parametrů bezpečnosti, postupy pro zjišťování, zaznamenávání a hlášení nežádoucích příhod a interkurentních onemocnění a typ a doba následného sledování subjektů po nežádoucích příhodách.

### **8. Statistika**

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

### **9. Přímý přístup ke zdrojovým dokumentům**

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

### **10. Zabezpečování a řízení jakosti**

#### **11. Etické otázky**

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

#### **12. Zacházení s údaji a uchovávání záznamů**

#### **13. Financování a pojištění**

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

#### **14. Zásady publikační činnosti**

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

**Údaje uváděné v poučení subjektu hodnocení a písemném informovaném souhlasu**

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

- a) upozornění, že klinické hodnocení je výzkumnou činností,
- b) cíle klinického hodnocení,
- c) léčebné postupy a upozornění na pravděpodobnost náhodného zařazení do jednotlivých skupin lišících se léčbou tam, kde jde o randomizované klinické hodnocení,
- d) postupy a výkony v průběhu klinického hodnocení včetně všech invazivních výkonů,
- e) odpovědnosti subjektu hodnocení,
- f) zdůraznění těch prvků klinického hodnocení, které mají povahu výzkumu,
- g) předvídatelná rizika či nepříjemnosti pro subjekt hodnocení, včetně případného rizika pro plod nebo kojené dítě,
- h) očekávané přínosy; subjekt hodnocení se uvědomí i v případech, že žádný klinický přínos pro něho není očekáván,
- i) alternativní léčebné postupy, které mohou být pro léčbu subjektu hodnocení použity, jejich výhody a rizika,
- j) léčba a podmínky odškodnění, které budou subjektu hodnocení poskytnuty v případě újmy na zdraví vzniklé v souvislosti s jeho účastí v klinickém hodnocení,
- k) předpokládaná výše odměny subjektu za jeho účast v klinickém hodnocení,
- l) předpokládané výdaje subjektu v souvislosti s jeho účastí v klinickém hodnocení,
- m) informaci o tom, že účast subjektu v klinickém hodnocení je dobrovolná a že subjekt může odmítnout účast nebo může odstoupit od účasti v klinickém hodnocení kdykoliv, bez postihu či ztráty výhod, na něž má jinak nárok,
- n) souhlas s tím, že monitori, auditori, příslušná etická komise a ústav budou mít umožněn přímý přístup k původní klinické dokumentaci za účelem ověření průběhu klinického hodnocení anebo údajů aniž dojde k porušení důvěrnosti informací o subjektech. v míře povolené právními předpisy, a že podepsáním písemného informovaného souhlasu subjekt či jeho pověřený zákonný zástupce souhlasí s touto skutečností,
- o) souhlas s tím, že záznamy, podle nichž lze identifikovat subjekt hodnocení, budou uchovávány jako důvěrné a nebudou, v míře zaručené právními předpisy, veřejně zpřístupněny; budou-li výsledky klinického hodnocení publikovány, totožnost subjektu nebude zveřejněna,
- p) souhlas s tím, že subjekt hodnocení anebo jeho zákonný zástupce budou včas informováni, pokud by se vyskytla informace, která by mohla mít význam pro rozhodnutí subjektu pokračovat v účasti v klinickém hodnocení,
- q) informace o osobách, od kterých bude možné získat další informace týkající se klinického hodnocení a práv subjektů hodnocení a informace o tom, koho kontaktovat v případě poškození zdraví v souvislosti s klinickým hodnocením,
- r) předvídatelné okolnosti a důvody, pro které může být účast subjektu v klinickém hodnocení ukončena,
- s) předpokládaná doba trvání účasti subjektu v klinickém hodnocení,
- t) přibližný počet subjektů hodnocení, které se účastní klinického hodnocení.

**Základní dokumenty, které slouží k prokázání dodržování zásad správné klinické praxe a požadavků právních předpisů****I. Dokumenty dostupné před zahájením klinického hodnocení**

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

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

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

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

II/10.	Zprávy monitora	doložení návštěv a nálezů monitora v místě hodnocení			X
II/11.	Komunikace vztahující se ke klinickému hodnocení, tj. dopisy, zápisy z jednání, zápisy telefonních hovorů	doložení všech dohod nebo podstatných jednání, týkajících se klinického hodnocení, porušení protokolů, nápravných opatření, vedení studie, hlášení nežádoucích příhod/účinků	X		X
II/12.	Podepsané písemné informované souhlasy subjektů hodnocení	doložení, že souhlas subjektů hodnocení byl získán v souladu se zásadami správné klinické praxe a protokolem a je datován před začleněním subjektu do klinického hodnocení a že subjekty hodnocení nemají námítky proti zpřístupnění potřebných údajů	X		
II/13.	Zdrojové dokumenty	doložení existence subjektů, dosvědčení integrity sebraných dat, zahrnuje původní dokumenty vztahující se ke studii, k léčbě a předchorobí subjektů hodnocení	X		
II/14.	Záznamy subjektů hodnocení, vyplněné, podepsané a opatřené datem	doložení, že zkoušející nebo jím pověřená osoba správně zaznamenala a potvrdila pozorování	X	kopie	X originál
II/15.	Dokumentování oprav v záznamech subjektů hodnocení	doložení všech změn, doplnění nebo oprav provedených v CRF po zápisu údaje	X	X	X originál
II/16.	Oznámení o závažné neočekávané příhodě zachycené zkoušejícím a další informace o bezpečnosti hodnocených léčiv poskytnuté zadavateli	doložení splnění ustanovení § 17 odst. 6 a § 18	X		
II/17.	Oznámení závažných neočekávaných nežádoucích účinků zadavatelem nebo zkoušejícím ústavu a etické komisi a další informace o bezpečnosti	doložení splnění ustanovení § 18 a § 24 odst. 2 a 3			X
II/18.	Oznámení informací o bezpečnosti zadavatelem zkoušejícím	doložení splnění ustanovení § 24 odst. 2	X		X
II/19.	Zprávy o průběhu klinického hodnocení, předkládané etické komisi a ústavu	doložení splnění ustanovení § 17 odst. 7 a § 24 odst. 1 a 4	X		X
II/20.	Postup zařazování subjektů hodnocení do prvotního výběru	doložení identifikace subjektů zařazených do prvotního výběru	X		X
II/21.	Seznam identifikačních kódů subjektů hodnocení	doložení, že zkoušející vede důvěrný seznam jmen všech subjektů s přiřazením identifikačních kódů subjektů hodnocení, který umožňuje zkoušejícímu zjistit totožnost kteréhokoliv subjektu	X		
II/22.	Postup zařazování subjektů do klinického hodnocení	doložení postupného zařazování subjektů podle identifikačních kódů	X		
II/23.	Doklad o dopčitelnosti/evidenci hodnocených	doložení, že hodnocené přípravky byly použity podle	X		X



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

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

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

**Zpráva o průběhu klinického hodnocení**

Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje v následujícím uspořádání:

- a) popis současného stavu klinického hodnocení, zejména stručný popis dosavadního průběhu klinického hodnocení, změny zkoušejících a míst hodnocení v České republice, počet zařazených pacientů v České republice;
- b) informaci o nově zjištěných vlastnostech hodnocených léčiv, zejména výčet podezření ze závažného neočekávaného nežádoucího účinku léčiv ze všech míst klinického hodnocení, nové poznatky o hodnocených léčivech ve vztahu k jejich bezpečnosti a účinnosti;
- c) nově přijatá opatření ve vztahu k prováděnému klinickému hodnocení, zejména zásahy etických komisí do průběhu klinického hodnocení, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele do průběhu klinického hodnocení;
- d) informace o vykonaných auditech.

## **Soubor informací pro zkoušejícího**

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

### **1. Obsah**

### **2. Stručný souhrn**

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

### **3. Úvod**

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

### **4. Fyzikální, chemické a farmaceutické vlastnosti a složení**

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

### **5. Neklinické studie**

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

#### **5.1. Preklinická farmakologie**

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

#### **5.2. Farmakokinetika a metabolismus léčiva u zvířat**

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

### 5.3. Toxikologie

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

## **6. Účinky u člověka**

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

### 6.1. Farmakokinetika a metabolismus léčiva u člověka

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

### 6.2. Bezpečnost a účinnost

Souhrn informací o bezpečnosti, farmakodynamice, účinnosti a závislosti odpovědi na výši podané dávky hodnoceného léčiva, případně jeho metabolitů, které byly získány při předchozích klinických hodnoceních, a to jak u zdravých dobrovolníků, tak u nemocných. V případě většího počtu klinických hodnocení, lze uvést přehledný souhrn účinnosti a bezpečnosti v jednotlivých hodnoceních podle indikace u různých skupin populace, přehled nežádoucích účinků ze všech klinických hodnocení. Uvedou se významné rozdíly v charakteru a výskytu nežádoucích účinků u všech indikací nebo skupin populace, dále možná rizika a nežádoucí účinky, které lze očekávat na základě předchozích zkušeností s hodnoceným léčivem nebo s léčivy příbuznými. Uvedou se upozornění nebo potřeba zvláštního dohledu při použití hodnoceného léčiva.

### 6.3. Zkušenosti z používání hodnoceného léčiva v praxi

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

## **7. Závěr**

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

**Farmaceutické údaje o hodnocených léčivech předkládané s žádostí o povolení klinického hodnocení**

(zahrnuje všechny přípravky použité ve studii včetně placeba)

**1. Přípravky neregistrované**

- a) název přípravku, léková forma (popřípadě formy), síla (popřípadě síly);
  - b) úplné složení přípravku (postačují kvalitativní údaje);
  - c) jméno a adresa všech výrobců podílejících se na výrobě daného přípravku, případně včetně organizace provádějící zaslepení vzorků, s uvedením jejich funkce ve výrobním řetězci;
  - d) doklad o splnění podmínek správné výrobní praxe v celém průběhu výroby či přípravy hodnoceného léčiva (např. certifikát osvědčující splnění podmínek správné výrobní praxe vydaný státním kontrolním úřadem nebo doklad o průběžně prováděných státních inspekcích či prohlášení osoby odpovědné za zabezpečování jakosti v celém průběhu klinického hodnocení, že jsou při výrobě hodnocených léčiv splněny podmínky správné výrobní praxe);
  - e) údaje o účinné látce / účinných látkách:
    - chemický název a vzorec,
    - jméno a adresa výrobce,
    - jakostní kritéria,
- v případě nové látky, tj. látky neobsažené v přípravku ve světě již registrovaném:
- průkaz totožnosti a struktury,
  - kontrolní analytické metody,
  - údaje o stabilitě,
  - charakterizace šarží použitých pro preklinické studie a zamýšlených pro použití v klinické studii;
- f) jakostní kritéria pro přípravek;
  - g) stručný popis výroby přípravku (obecný popis jednotlivých stupňů s důrazem na odstranění/inaktivaci virů v případě přípravků obsahujících látky biologického původu, včetně uvedení případného zaslepení);
  - h) kontrolní analytické metody pro přípravek;
  - i) údaje o stabilitě přípravku, navržená doba použitelnosti, navržené podmínky uchovávání.

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

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

- a) název přípravku, léková forma (popřípadě formy), síla (popřípadě síly), velikost balení,
- b) název účinné látky (popřípadě látek),
- c) v případě přípravku registrovaného v České republice jméno a adresa či sídlo držitele rozhodnutí o registraci nebo registrační číslo přípravku v České republice,
- d) v případě přípravku registrovaného v jiné zemi jméno a adresa či sídlo držitele registračního výměru v dané zemi s uvedením roku, kdy byl přípravek v této zemi zaregistrován, a registrační číslo přípravku

**Informace o ukončení klinického hodnocení**

Informace o ukončení klinického hodnocení obsahuje v následujícím uspořádání:

- a) popis proběhlého klinického hodnocení, zejména seznam míst hodnocení a zkoušejících v České republice, celkový počet subjektů hodnocení v České republice, stručný popis a celkové zhodnocení průběhu studie;
- b) informaci o předběžných závěrech klinického hodnocení, zejména o bezpečnosti a sledovaných parametrech účinnosti, které jsou dostupné před definitivním vyhodnocením a vypracováním souhrnné zprávy o klinickém hodnocení, včetně informace o místě, kde bude dostupná souhrnná zpráva po jejím vypracování;
- c) opatření přijatá v průběhu klinického hodnocení, zejména zásahy etických komisí do průběhu klinického hodnocení, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele do průběhu klinického hodnocení;
- d) prohlášení o vykonaných auditech zadavatele.

## **Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení**

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

### **1. Titulní strana**

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

### **2. Souhrn**

Stručně se popíše klinické hodnocení a uvedou se jeho výsledky.

### **3. Obsah souhrnné zprávy**

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

### **4. Seznam zkratk a definic použitých termínů**

Vysvětlí se zkratky a termíny podstatné pro porozumění zprávě.

### **5. Etika provádění klinického hodnocení**

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

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

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

### **6. Zkoušející a organizační zajištění klinického hodnocení**

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

### **7. Úvod**

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

### **8. Cíle klinického hodnocení**

Uvedou se cíle klinického hodnocení.

### **9. Výzkumný plán**

9.1. Popis plánu studie

9.2. Diskuse o plánu studie, včetně výběru kontrolní skupiny

9.3. Výběr populace pro klinické hodnocení

9.3.1. Kritéria pro zařazení

- 9.3.2. Kritéria pro vyřazení
- 9.3.3. Vyloučení pacientů z léčby nebo hodnocení
- 9.4. Lékařská péče o subjekty hodnocení
  - 9.4.1. Podávaná léčba
  - 9.4.2. Identita hodnocených(hodnoceného) léčiv(a)
  - 9.4.3. Metoda rozdělení pacientů do léčebných skupin
  - 9.4.4. Výběr dávek v průběhu studie
  - 9.4.5. Výběr a časování dávek pro každého pacienta
  - 9.4.6. Zaslepení
  - 9.4.7. Předchozí a souběžná terapie
  - 9.4.8. Dodržování léčebného režimu
- 9.5. Proměnné charakterizující účinnost a bezpečnost
  - 9.5.1. Stanovení účinnosti a bezpečnosti, vývojový diagram
  - 9.5.2. Vhodnost metod měření
  - 9.5.3. Primární proměnné charakterizující účinnost
  - 9.5.4. Měření koncentrace léčiva
- 9.6. Zabezpečování jakosti údajů
- 9.7. Statistické metody plánované v protokolu a určení velikosti vzorku
  - 9.7.1. Statistické a analytické plány
  - 9.7.2. Určení velikosti vzorku
- 9.8. Změny postupu ve studii nebo plánované analýze

#### **Pacienti zahrnutí do studie**

- 10.1. Evidence pacientů
- 10.2. Odchylky od protokolu

#### **Hodnocení účinnosti**

- 11.1. Analyzované soubory údajů
- 11.2. Demografické a jiné základní charakteristiky
- 11.3. Měření compliance léčby
- 11.4. Výsledky hodnocení účinnosti a údaje o pacientech v tabulkové podobě
  - 11.4.1. Analýza účinnosti
  - 11.4.2. Statistické / analytické náležitosti
    - 11.4.2.1. Úpravy kovariát
    - 11.4.2.2. Ošetření případu předčasného ukončení účasti ve studii a chybějících údajů
    - 11.4.2.3. Průběžná analýza a monitoring údajů
    - 11.4.2.4. Multicentrické studie
    - 11.4.2.5. Mnohonásobné porovnávání / multiplicita
    - 11.4.2.6. Použití "účinnostní podskupiny" pacientů
    - 11.4.2.7. Studie prokazující rovnocennost prováděné s aktivní kontrolní skupinou
    - 11.4.2.8. Rozbor podskupin
  - 11.4.3. Tabulky pro zápis údajů individuální odezvy
  - 11.4.4. Dávkování léku, koncentrace léku a vztahy k odpovědi na léčbu
  - 11.4.5. Interakce léčivo - léčivo a léčivo - onemocnění
  - 11.4.6. Grafické znázornění informací získaných z tabulek údajů o jednotlivých pacientech
  - 11.4.7. Shrnutí účinnosti léčiva

#### **Hodnocení bezpečnosti**

- 12.1. Délka vystavení hodnocenému léčivu
- 12.2. Nežádoucí příhody
  - 12.2.1. Stručné shrnutí nežádoucích příhod
  - 12.2.2. Zápis nežádoucích příhod
  - 12.2.3. Analýza nežádoucích příhod



- 12.2.4. Seznam nežádoucích příhod u pacientů
  - 12.3. Úmrtí, jiné závažné a ostatní významné nežádoucí příhody
    - 12.3.1. Seznam úmrtí a jiných závažných a ostatních významných nežádoucích příhod
      - 12.3.1.1. Úmrtí
      - 12.3.1.2. Jiné závažné nežádoucí příhody
      - 12.3.1.3. Ostatní významné nežádoucí příhody
    - 12.3.2. Kazuistiky - úmrtí, jiné závažné a ostatní jinak významné nežádoucí příhody
    - 12.3.3. Analýza a prodiskutování úmrtí a jiných závažných nežádoucích příhod
  - 12.4. Klinické laboratorní hodnocení
    - 12.4.1. Laboratorní vyšetření jednotlivých pacientů (16.2.8.) a všechny abnormální laboratorní hodnoty (14.3.4.)
    - 12.4.2. Vyhodnocení všech laboratorních parametrů
      - 12.4.2.1. Laboratorní hodnoty v časovém průběhu
      - 12.4.2.2. Změny laboratorních hodnot u jednotlivých pacientů
      - 12.4.2.3. Individuální klinicky významné abnormality
  - 12.5. Vitální příznaky, fyzikální nálezy a jiná pozorování spojená s bezpečností
  - 12.6. Vyhodnocení bezpečnosti
- 13. Diskuse, všeobecné shrnutí a závěr**
- 14. Tabulky a grafy údajů ze studie, ale neobsažené v textu**
- 14.1. Demografické údaje
  - 14.2. Údaje o účinnosti léčiva
  - 14.3. Údaje o bezpečnosti
    - 14.3.1. Zápis nežádoucích příhod
    - 14.3.2. Seznam úmrtí a jiných závažných a významných nežádoucích příhod
    - 14.3.3. Kazuistiky - úmrtí a jiné závažné a jinak významné nežádoucí příhody
    - 14.3.4. Seznam abnormálních laboratorních hodnot (každého pacienta)
- 15. Seznam použitých materiálů**
- 16. Dodatky**
- 16.1. Informace o studii
    - 16.1.1. Protokol a dodatky k protokolu
    - 16.1.2. Vzor záznamu subjektu hodnocení
    - 16.1.3. Seznam etických komisí, které se vyjadřovaly ke klinickému hodnocení, písemná informace pro pacienta a text informovaného souhlasu
    - 16.1.4. Seznam a popis zkoušejících a ostatních důležitých účastníků studie, včetně stručného životopisu a nebo ekvivalentní přehled praxe a zkušeností důležitých pro provádění studie
    - 16.1.5. Podpisy hlavního nebo koordinujícího zkoušejícího
    - 16.1.6. Seznam pacientů, kterým bylo podáváno hodnocené léčivo ze specifických šarží, jestliže bylo užito více než jedné
    - 16.1.7. Randomizační schéma a kódy, umožňující identifikaci subjektů hodnocení a příslušné léčby
    - 16.1.8. Osvědčení o auditech
    - 16.1.9. Dokumentace statistických postupů
    - 16.1.10. Dokumentování laboratorních standardizačních metod a postupy jištění jakosti, byly-li použity
    - 16.1.11. Publikace vzniklé na podkladě klinického hodnocení
    - 16.1.12. Důležité publikace zmíněné ve zprávě
  - 16.2. Seznam pacientů
    - 16.2.1. Pacienti, kteří přerušili klinické hodnocení
    - 16.2.2. Odchylky od protokolu

- 16.2.3. Pacienti vyloučení z analýzy účinnosti
- 16.2.4. Demografické údaje
- 16.2.5. Kompliance a /nebo údaje o koncentraci léčiva, jsou-li k dispozici
- 16.2.6. Údaje o účinku léčiva na jednotlivé pacienty
- 16.2.7. Seznam nežádoucích příhod každého pacienta
- 16.2.8. Výčet individuálních laboratorních výsledků každého pacienta, jestliže je požadován kontrolním úřadem
- 16.3. Individuální záznamy subjektů hodnocení
  - 16.3.1. Záznamy subjektů hodnocení o úmrtí, jiných závažných nežádoucích příhod a vyřazení z důvodu nežádoucí příhody
  - 16.3.2. Ostatní předložené záznamy subjektů hodnocení
- 16.4. Seznam údajů jednotlivých pacientů

**Činnost monitora klinického hodnocení**

1. Monitor prověřuje místo klinického hodnocení před jeho zahájením, v průběhu a po jeho ukončení.
2. Monitor zajišťuje v souladu s požadavky zadavatele, že klinické hodnocení je řádně prováděno a dokumentováno prostřednictvím následujících činností týkajících se klinického hodnocení a místa jeho provádění:
  - a) spojení mezi zadavatelem a zkoušejícím,
  - b) ověřuje, zda ve vztahu k danému klinickému hodnocení
    1. zkoušející má odpovídající kvalifikaci a podmínky pro provádění klinického hodnocení,
    2. zařízení, včetně laboratoří, vybavení a personálu je odpovídající pro bezpečné a řádné provádění klinického hodnocení
  - c) ověřuje pro hodnocená léčiva, zda
    1. doba a podmínky uchovávání jsou přijatelné a zda jsou zásoby v průběhu hodnocení dostatečné,
    2. hodnocená léčiva jsou poskytována pouze subjektům, kterým mají být podávána a v dávkách určených protokolem,
    3. subjekty hodnocení jsou patřičně poučeny o správném užívání, zacházení, uchovávání a vracení hodnocených léčiv,
    4. přejímání, používání a vracení hodnocených léčiv v místě hodnocení je odpovídajícím způsobem kontrolováno a dokumentováno,
    5. zacházení s nepoužitými hodnocenými léčivy v místě hodnocení je v souladu s příslušnými právními předpisy a požadavky zadavatele.
  - d) ověřuje, zda zkoušející dodržuje schválený protokol a případně i všechny jeho schválené dodatky,
  - e) ověřuje, zda byl získán písemný informovaný souhlas subjektu hodnocení před jeho zařazením do klinického hodnocení,
  - f) zajišťuje, že zkoušející obdrží poslední verzi Souboru informací pro zkoušejícího, všechny dokumenty a všechny náležitosti potřebné pro provádění klinického hodnocení řádně a v souladu s právními předpisy,
  - g) zajišťuje, že zkoušející a jeho spolupracovníci jsou náležitě informováni o klinickém hodnocení,
  - h) ověřuje, zda zkoušející a jeho spolupracovníci vykonávají v rámci klinického hodnocení specifikované funkce v souladu s protokolem nebo písemnou dohodou mezi zadavatelem a zkoušejícím/zdravotnickým zařízením a že nepřenesli tato funkce na neoprávněné osoby,
  - i) ověřuje, zda zkoušející zařazuje do klinického hodnocení pouze způsobilé subjekty a sleduje nábor subjektů do hodnocení,
  - j) ověřuje, zda zdrojové dokumenty či jiné záznamy z klinického hodnocení jsou správné, úplné, aktuální a správně uchovávané,
  - k) ověřuje, zda zkoušející poskytne všechny požadované zprávy, ohlášení, žádosti a podklady a zda tyto dokumenty jsou správné, úplné, čitelné, opatřené datem a identifikovatelné podle klinického hodnocení a zda jsou vyhotoveny včas,
  - l) kontroluje a vzájemně porovnává správnost a úplnost údajů v záznamech subjektů hodnocení, zdrojových dokumentech a dalších záznamech vztahujících se ke klinickému hodnocení

3. Monitor ověřuje zejména, zda:
  - a) údaje požadované protokolem jsou správně zaznamenávány do záznamů subjektu hodnocení a jsou v souladu se zdrojovými dokumenty,
  - b) všechny změny dávkování a/nebo léčby jsou řádně dokumentovány pro každý subjekt hodnocení,
  - c) nežádoucí příhody, doplňková/průvodní léčba a souběžná onemocnění jsou zaznamenávána do záznamů subjektu hodnocení v souladu s protokolem,
  - d) v záznamech subjektu hodnocení jsou zaznamenány i kontrolní návštěvy, které subjekt hodnocení nevykonal, testy, které nebyly provedeny a vyšetření, která nebyla uskutečněna,
  - e) všechna vyřazení a odstoupení zařazených subjektů z klinického hodnocení jsou zaznamenávána a vysvětlena v záznamech subjektů hodnocení.
4. Monitor informuje zkoušejícího o všech chybách, opomenutích či nečitelnosti zápisů v záznamech subjektu hodnocení a zajistí, že příslušné opravy, doplnění či zrušení zápisu jsou provedeny, označeny datem, vysvětleny a podepsány zkoušejícím nebo tím jeho spolupracovníkem v klinickém hodnocení, který je oprávněn provádět změny v záznamech subjektu hodnocení pro zkoušejícího. Toto oprávnění je doloženo.
5. Monitor prověřuje, zda všechny nežádoucí příhody jsou řádně hlášeny v termínech požadovaných správnou klinickou praxí, protokolem, etickou komisí, zadavatelem a příslušnými právními předpisy.
6. Monitor prověřuje, zda zkoušející uchovává základní dokumenty.
7. Monitor sděluje zkoušejícímu odchylky od protokolu, standardních pracovních postupů, správné klinické praxe a požadavků kontrolních úřadů a provede opatření k zabránění opakovaného výskytu zjištěných odchylek.
8. Monitor postupuje podle písemných standardních pracovních postupů stanovených zadavatelem pro monitorování daného klinického hodnocení.
9. Monitor předkládá zadavateli písemnou zprávu o každé návštěvě místa hodnocení a komunikaci vztahující se k danému klinickému hodnocení, která obsahuje:
  - a) datum, místo hodnocení, jméno monitora a jméno zkoušejícího, případně dalších kontaktovaných osob,
  - b) souhrn o tom, co monitor kontroloval, a vyjádření monitora, týkající se významných zjištění, odchylek a nedostatků, závěrů, provedených nebo plánovaných opatření a/nebo doporučených opatření k zajištění souladu.
10. Zpráva monitora je posouzena zadavatelem a toto posouzení, jakož i zohlednění této zprávy, se zadavatelem dokumentuje.

**Dokumenty dostupné pro klinické hodnocení veterinárních léčiv**

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

## 1. Dokumenty dostupné před zahájením klinického hodnocení

Schválený "Projekt pokusů" podle zvláštních právních předpisů

Soubor informací pro zkoušejícího

Protokol klinického hodnocení včetně případných doplňků podepsaný zkoušejícím i zadavatelem a formuláře pro záznamy o hodnocených zvířatech

Informace poskytnuté chovateli zvířat (poučení a případné další informace, reklamní materiály)

Finanční aspekty klinického hodnocení

Doklad o pojištění zvířat

Podepsané smlouvy mezi zúčastněnými stranami

Životopisy a údaje o kvalifikaci zkoušejícího/zkoušejících a případných spoluzkoušejících

Doklad o kvalitě provádění laboratorních postupů/zkoušek (certifikát, akreditace, zavedená kontrola jakosti a/nebo externí posouzení jakosti nebo jiná validace)

Vzorek označení obalu hodnoceného přípravku s označením "Pouze pro použití v klinickém hodnocení" a "Jen pro zvířata".

Instrukce pro zacházení s hodnocenými přípravky a dalšími materiály

Záznamy o dodávkách hodnocených přípravků a dalších materiálů

Atesty dodaných hodnocených přípravků

Postupy rozkódování pro zaslepené studie

Postup randomizace

## 2. Dokumenty dostupné v průběhu klinického hodnocení

Dodatky a změny souboru informací pro zkoušejícího

Všechny změny protokolu, případně jeho doplňků, záznamů o hodnocených zvířatech, souhlas chovatele se změnami

Ohlášení změn protokolu a změn ostatních dokumentů Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv

Životopisy a údaje o kvalifikaci nových zkoušejících a spoluzkoušejících

Dodatky a změny dokladů o kvalitě provádění laboratorních postupů/zkoušek (certifikát, akreditace, zavedená kontrola jakosti a/nebo externí posouzení jakosti nebo jiná validace)

Záznamy o dodávkách hodnocených přípravků a dalších materiálů

Atesty nově dodaných šarží hodnocených přípravků

Komunikace vztahující se ke klinickému hodnocení (dopisy, zápisy z jednání, zápisy telefonních hovorů)

Zdrojové dokumenty

Záznamy o hodnocených zvířatech

Dokumentování oprav v záznamech o hodnocených zvířatech

Záznam o všech zachycených nežádoucích účincích

Zprávy o průběhu klinického hodnocení předkládané dokumentů Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv

Záznam o způsobu identifikace hodnocených zvířat

Postup zařazování zvířat do klinického hodnocení

Doklad o dopočitatelnosti/evidenci hodnocených přípravků v místě hodnocení

Podpisové vzory

Záznamy o uchovávaných vzorcích tělních tekutin a tkání, pokud se uchovávají

## 3. Dokumenty dostupné po ukončení klinického hodnocení

Doklad o dopočitatelnosti/evidenci hodnocených přípravků v místě hodnocení

Záznam o způsobu identifikace hodnocených zvířat

Potvrzení o vykonaném auditu, byl-li uskutečněn

Identifikace způsobu léčby jednotlivých hodnocených zvířat a dokumentace o rozkódování

Zprávy o ukončení klinického hodnocení předkládané zkoušejícím nebo zadavatelem dokumentů

Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv

Doklad o likvidaci nepoužitých přípravků

Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení

**Zpráva o průběhu klinického hodnocení veterinárních léčiv**

Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje v následujícím uspořádání:

- a) popis současného stavu klinického hodnocení, zejména stručný popis dosavadního průběhu klinického hodnocení, změny zkoušejících a míst hodnocení a počtů zařazených zvířat;
- b) informaci o nově zjištěných vlastnostech hodnocených léčiv, zejména souhrn závažných neočekávaných nežádoucích účinků léčiv ze všech míst klinického hodnocení, nové poznatky o hodnocených léčivech ve vztahu k jejich účinnosti a bezpečnosti pro hodnocené zvíře, bezpečnosti živočišných produktů určených pro lidský konzum a vlivu na životní prostředí;
- c) nově přijatá opatření ve vztahu k prováděnému klinickému hodnocení, zásahy ústřední komise do průběhu klinického hodnocení, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele do průběhu klinického hodnocení;
- d) prohlášení o vykonaných auditech.

**Protokol klinického hodnocení veterinárních léčiv a dodatky protokolu**

Protokol je opatřen obsahem a jeho titulní strana uvádí:

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

Protokol obsahuje nejméně následující údaje:

1. Základní informace např. formou souhrnu údajů o přípravku
2. cíle klinického hodnocení  
Podrobný popis cílů a zdůvodnění klinického hodnocení.
3. Plán klinického hodnocení  
Zahrnuje uvedení:
  - a) popisu použitých metod, včetně metod náhodného výběru a slepých pokusů, podrobnosti o způsobu aplikace, aplikačním schématu, dávkách, identifikaci hodnocených zvířat, jejich druhu, plemeni, stáří, hmotnosti, pohlaví, fyziologickém stavu, délce léčby a období následného pozorování,
  - b) metody výživy a způsobu krmení, skladby krmiva včetně aditiv,
  - c) anamnézy případu, výskytu a průběhu všech současně probíhajících onemocnění,
  - d) diagnózy a prostředků použitých pro její stanovení,
  - e) symptomů a závažnosti onemocnění,
  - f) přesného označení formy pokusu,
  - g) všech podrobností týkajících se léčivých přípravků (jiných než studovaných), které byly aplikovány před obdobím klinického hodnocení nebo souběžně s testovaným přípravkem včetně pozorovaných interakcí,
  - h) všech výsledků klinických pokusů (včetně nepříznivých nebo negativních) požadovaných pro vyhodnocení žádosti; musí být specifikovány použité techniky a vysvětlena významnost jakýchkoliv odchylek ve výsledcích,
  - i) podrobnosti jakýchkoliv neočekávaných účinků,
  - j) vlivu na užitkovost zvířat,
  - k) vlivu na kvalitu potravin získaných od šetřených zvířat,
  - l) závěrů o každém individuálním případě nebo, týká-li se kolektivního ošetření, závěrů o každém případě.
4. Výběr hodnocených zvířat a jejich vyřazení  
Uvede se:
  - a) počet kontrol, počet zvířat ošetřených jednotlivě nebo společně, rozdělení podle druhu, plemene, stáří a pohlaví,
  - b) počet zvířat, u kterých byly předčasně zastaveny pokusy, s důvody tohoto zastavení,
  - c) v případě kontrolních zvířat zda:
    - nebylo poskytnuto žádné ošetření
    - obdržela placebo
    - obdržela jiný registrovaný léčivý přípravek známého účinku
    - obdržela aktivní složku, která je studována, aplikovanou v jiné formě nebo jinou cestou.



## 5. Léčba hodnocených zvířat

Kromě údajů uvedených v bodě 4 se dále uvede:

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

## 6. Hodnocení účinnosti

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

## 7. Hodnocení bezpečnosti pro zvíře

Uvedou se parametry bezpečnosti pro hodnocené zvíře, metody a časový plán posuzování, zaznamenávání a vyhodnocování výše uvedených parametrů, postupy pro zjišťování zaznamenávání a hlášení nežádoucích účinků a interkurentních onemocnění a způsob a doba následného sledování zvířat po nežádoucím účinku.

## 8. Hodnocení bezpečnosti pro lidi

Za účelem předcházení jakémukoliv riziku pro zdraví spotřebitele produktů z ošetřených zvířat, nebo negativnímu vlivu v potravinářském průmyslu, se uvede v jakém rozsahu a jak dlouho přetrvávají rezidua hodnoceného léčiva, nebo jeho metabolity, ve tkáních ošetřeného zvířete, nebo v jejich produktech sloužících pro lidský konzum, a stanoví se reálné ochranné lhůty v souladu s platnými maximálními limity residuí. Uvedou se praktické analytické metody vhodné k rutinnímu použití pro ověření souladu s navrženou ochrannou lhůtou.

Uvedou se rizika pro osoby připravující veterinární léčivý přípravek nebo aplikující jej zvířatům a přiměřená opatření pro snížení těchto rizik.

## 9. Hodnocení vlivu na životní prostředí

Uvedou se rizika použití hodnoceného léčiva v praktických navržených podmínkách, která mohou představovat negativní vliv na vnější prostředí a přiměřené návrhy k jeho snížení.

## 10. Statistika a celkové zhodnocení

Popíší se použité statistické metody, jsou-li testovacím programem vyžadovány, provede se objektivní pojednání o získaných výsledcích vedoucí k závěrům o účinnosti a bezpečnosti přípravku.

## 11. Přímý přístup ke zdrojovým dokumentům

## 12. Zabezpečování a řízení jakosti

## 13. Ochrana zvířat

Uvedou se opatření k minimalizaci stresování zvířat.

## 14. Zacházení s údaji a uchovávání záznamů

## 15. Financování a pojištění

## 16. Zásady publikační činnosti

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

### **Soubor informací pro zkoušejícího v případě klinického hodnocení veterinárních léčiv**

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

#### 1. Obsah

#### 2. Stručný souhrn

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

#### 3. Úvod

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

#### 4. Fyzikální, chemické a farmaceutické vlastnosti a složení

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

#### 5. Neklinické studie

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

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

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

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

##### 5.1. Farmakologie

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

věku, orgánových dysfunkcí), interakce (např. interakce s jinými přípravky či vliv potravy) a případně další farmakokinetické údaje.

## 5.2. Toxikologie

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

## 6. Rezidua

Účelem studia reziduí je stanovit, zda a jestliže ano, za jakých podmínek a do jaké míry, přetrvávají rezidua v potravinách získaných z ošetřených zvířat, a zjistit ochranné lhůty, které je třeba dodržovat, aby se zamezilo jakémukoliv nebezpečí pro zdraví lidí a/nebo nesnázím v potravinářském průmyslu.

Posouzení nebezpečí představovaného rezidui zahrnuje zjištění, zda jsou rezidua přítomna u zvířat ošetřených za doporučených podmínek použití a případných účinků těchto reziduí.

V případě veterinárních léčivých přípravků určených pro použití u zvířat produkujících potraviny musí dokumentace prokázat:

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

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

## 7. Účinky hodnoceného léčiva na zvíře

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

Dále se uvedou veškeré informace o bezpečnosti v závislosti na výši podané dávky hodnoceného léčiva, případně jeho metabolitů, které byly získány při předchozích klinických hodnoceních (na zdravých či nemocných zvířatech), uvede se přehled nežádoucích účinků ze všech klinických hodnocení, možná rizika a nežádoucí účinky, které lze očekávat na základě předchozích zkušeností s hodnoceným léčivem nebo s léčivy příbuznými. Uvedou se upozornění nebo potřeba zvláštního dohledu při použití hodnoceného léčiva.

### 7.1. Resistence

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

### 7.2. Zkušenosti z používání hodnoceného léčiva v praxi

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

## 8. Závěr

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

**Farmaceutické údaje o hodnocených veterinárních léčivech předkládané s žádostí o povolení klinického hodnocení**

(zahrnuje všechny přípravky použité ve studii včetně placeba)

**1. Přípravky neregistrované**

- a) název přípravku, léková forma (popřípadě formy), síla (popřípadě síly);
- b) úplné složení přípravku (postačující kvalitativní údaje);
- c) jméno a adresa všech výrobců podílejících se na výrobě daného přípravku, případně včetně organizace provádějící zaslepení vzorků, s uvedením jejich funkce ve výrobním řetězci;
- d) doklad o splnění podmínek správné výrobní praxe v celém průběhu výroby či přípravy hodnoceného léčiva (např. certifikát osvědčující splnění podmínek správné výrobní praxe vydaný státním kontrolním úřadem nebo doklad o průběžně prováděných státních inspekcích či prohlášení osoby odpovědné za zabezpečování jakosti v celém průběhu klinického hodnocení, že jsou při výrobě hodnocených léčiv splněny podmínky správné výrobní praxe);
- e) údaje o účinné látce, případně látkách:
  - chemický název a vzorec,
  - jméno a adresa výrobce,
  - jakostní kritéria,  
v případě nové látky, tj. látky neobsažené v přípravku ve světě již registrovaném;
  - průkaz totožnosti a struktury,
  - kontrolní analytické metody,
  - údaje o stabilitě,
  - charakterizace šarží použitých pro preklinické studie a zamýšlených pro použití v klinické studii;
- f) jakosti kritéria pro přípravek;
- g) stručný popis výroby přípravku (obecný popis jednotlivých stupňů s důrazem na odstranění / inaktivaci virů v případě přípravků obsahujících látky biologického původu, včetně uvedení případného zaslepení);
- h) kontrolní analytické metody pro přípravek; u léčiv podávaných po zamíchání do krmných směsí musí být dodány i metody stanovení účinné látky v krmných směsích;
- i) údaje o stabilitě přípravku, navržená doba použitelnosti, navržené podmínky uchovávání.

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

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

- a) název přípravku, léková forma (popřípadě formy), síla (popřípadě síly), velikost balení,
- b) název účinné látky (popřípadě látek),
- c) v případě přípravku registrovaného v České republice jméno a adresa či sídlo držitele rozhodnutí o registraci nebo registrační číslo přípravku v České republice,
- d) v případě přípravku registrovaného v jiné zemi jméno a adresa či sídlo držitele registračního výměru v dané zemi s uvedením roku registrace a registrační číslo přípravku.

**Informace o ukončení klinického hodnocení veterinárních léčiv**

Informace o ukončení klinického hodnocení obsahuje v následujícím uspořádání:

- a) popis proběhlého klinického hodnocení, zejména seznam zkoušejících a míst hodnocení, celkový počet hodnocených zvířat, stručný popis a celkové zhodnocení průběhu studie;
- b) informaci o předběžných závěrech klinického hodnocení, zejména o účinnosti a bezpečnosti pro hodnocené zvíře, bezpečnosti živočišných produktů určených pro lidský konzum a vlivu na životní prostředí, které jsou dostupné před definitivním vyhodnocením a vypracováním souhrnné zprávy o klinickém hodnocení;
- c) opatření přijatá v průběhu klinického hodnocení, zejména zásahy ústřední komise do průběhu klinického hodnocení, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele do průběhu klinického hodnocení;
- d) prohlášení o vykonaných auditech.

**Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení veterinárních léčiv**

Vypracování souhrnné zprávy zajišťuje zadavatel. Základní součásti souhrnné zprávy jsou následující:

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

Příslušné kapitoly mají obsahovat následující údaje:

- jména, adresy, funkce a kvalifikace všech zainteresovaných osob,
- adresy pracovišť, kde bylo hodnocení provedeno,
- jméno a adresa chovatele,
- místo, datum léčby a podrobnosti o způsobu aplikace, dávkovacím schématu, dávkách,
- účel a význam provedeného hodnocení,
- podrobný protokol uvádějící popis použitých metod včetně metod randomizace, popis přístrojů a materiálu, použitých statistických metod a jejich výsledky,
- všechna celková a individuální zjištění a všechny získané výsledky; údaje musí být popsány dostatečně podrobně, aby mohly být podrobeny kritickému hodnocení nezávislými autoritami,

- identifikaci zvířat, jejich druh, plemeno, stáří, hmotnost, pohlaví a fyziologický stav, jejich zdroj, doba sledování, sérologická odezva a další zjištění v souvislosti s aplikací léčiva.

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

## LABORATORNÍ STUDIE

Ve všech studiích musí být uvedeno následující:

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

## TERÉNNÍ STUDIE

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

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



14. všechny podrobnosti týkající se medicinálních přípravků (jiných než studovaný přípravek), které byly aplikovány před nebo současně s testovaným přípravkem, nebo během období pozorování; podrobnosti jakýchkoli pozorovaných interakcí;
16. objektivní diskusi získaných výsledků, vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.
- způsob chovu zvířat a krmení, složení krmné dávky včetně všech doplňků,
  - anamnézu a příp. původní onemocnění,
  - diagnózu a postupy jejího stanovení; laboratorní zprávy nebo patologicko-anatomické vyšetření,
  - příznaky a stupeň rozvoje onemocnění,
  - přesné složení léčiva použitého v hodnocení včetně množství nebo počtu dávek a počtu použitých šarží,
  - dobu léčby a následného pozorování,
  - u kontrolních zvířat zda obdržela placebo nebo byla bez léčby,
  - všechny podrobnosti týkající se léčiv (jiných než které jsou předmětem hodnocení), která byla aplikována během hodnocení, příp. před jeho zahájením nebo po něm, podrobnosti o příp. interakcích,
  - všechny výsledky klinických studií (včetně výskytu, frekvence a trvání zjištěných nežádoucích a vedlejších účinků) s úplným popisem klinických zjištění a výsledků všech testů (laboratorní analýzy ap.); všechny postupy musí být specifikovány a vysvětlena významnost všech odchylek ve výsledcích (např. rozdíly v metodě, mezi individui ap.); uvedení farmakodynamického účinku u zvířat není postačující pro vyvození závěrů o terapeutickém účinku,
  - podrobnosti o všech neočekávaných účincích, včetně významnosti jejich následků; pokud je to možné stanovit vztah mezi příčinou a následkem,
  - počet zvířat předčasně vyřazených, včetně zdůvodnění,
  - vliv na produkci zvířat,
  - vliv na kvalitu potravin z léčených zvířat,
  - závěr z každého individuálního hodnocení při individuální léčbě a závěr ze souhrnného hodnocení při hromadné léčbě,
  - diskuse získaných výsledků vyúsťující v závěry o bezpečnosti a účinnosti léčiva.

Vynechání jakéhokoli výše uvedeného bodu je třeba odůvodnit.

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

## 473

## VYHLÁŠKA

## Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství

ze dne 8. prosince 2000,

kteřou 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

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., (dále jen „zákon“):

## § 1

Pro účely této vyhlášky se rozumí

- a) silou léčivého přípravku pro dělení lékové formy množství léčivé látky v jednotce lékové formy, pro nedělené lékové formy koncentrace léčivé látky, popřípadě koncentrace léčivé látky v léčivém přípravku (dále jen „přípravek“) určená k podání,
- b) přípravky v zásadě podobnými takové přípravky, které mají kvalitativně i kvantitativně shodný obsah léčivých látek, mohou se lišit obsahem pomocných látek, jejich léková forma je obdobná a jsou biologicky ekvivalentní, pokud jde o jejich bezpečnost a účinnost,
- c) nosodami takové homeopatické přípravky, k jejichž přípravě bylo použito patologicky změněné tkáně či patogenních mikroorganismů,
- d) cílovým zvířetem zvířecí druh, pro který je veterinární přípravek určen.

## § 2

## Zveřejňované údaje o povolení výjimky

O povolení použití neregistrovaného přípravku (§ 31 odst. 1 a 4 zákona) se zveřejňují tyto údaje:

- a) název přípravku, jeho léková forma, kvalitativní a kvantitativní obsah léčivých látek v přípravku a velikost balení,
- b) jméno, příjmení, místo trvalého pobytu výrobce a dovozce přípravku, jde-li o fyzickou osobu; firma a sídlo výrobce a dovozce, jde-li o právnickou osobu,
- c) počet balení přípravku, podmínky zásobování, výdeje a použití přípravku, včetně indikací, a doba platnosti výjimky.

## § 3

## Požadavky na podávané žádosti a dokumentaci

- (1) Žádosti a další dokumentace předkládané Stát-

nímu ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „ústav“), 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. Jednotlivé díly dokumentace se předkládají samostatně, s průběžně číslovanými stránkami a v deskách umožňujících uvolnění listů. U každého dílu dokumentace se uvede jeho obsah.

(2) V žádosti se uvede zejména

- a) firma a sídlo žadatele, je-li jím právnická osoba, či jméno, příjmení a místo trvalého pobytu, je-li jím fyzická osoba,
- b) firma a sídlo právnické osoby v České republice nebo jméno, příjmení a místo trvalého pobytu fyzické osoby v České republice, podává-li tato osoba žádost na základě zmocnění žadatelem,
- c) název přípravku, jeho léková forma, velikost balení a v případě jednosložkových přípravků síla přípravku,
- d) návrh způsobu výdeje přípravku,
- e) registrační číslo přípravku, jde-li o žádost o změnu, prodloužení či 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 potvrzení o zaplacení správního poplatku na příslušném formuláři s uvedením údajů umožňujících jednoznačnou identifikaci platby.

(5) Žádost a dokumentace se předkládají v českém, slovenském či anglickém jazyce, pokud není s ústavem, jde-li o humánní přípravky, nebo s veterinárním ústavem, jde-li o veterinární přípravky, dohodnuto jinak. Návrhy souhrnu údajů o přípravku, údajů uvedených na obalu a příbalové informace se předkládají v českém jazyce; v odůvodněných případech může ústav u přípravků určených k podání pouze zdravotnickými pracovníky, nebo veterinární ústav, u pří-

pravků určených k podání pouze veterinárními pracovníky, upustit od požadavku na předložení návrhu údajů uvedených na obalu v českém jazyce. Pokud je součástí návrhu údajů uvedených na obalu také příbalová informace, nevyžaduje se předložení samostatného návrhu příbalové informace. 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 podle odstavce 1 či může vyžádat jejich předložení v elektronické podobě.

(6) Upřesnění postupů charakteristických pro jednotlivé typy žádostí či 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 jsou k dispozici na vyžádání ve veterinárním ústavu, jde-li o veterinární přípravky.

#### § 4

##### Typy žádostí o registraci přípravku

(1) V rámci registračního řízení se podávají tyto typy žádostí:

- a) žádost, která nevyužívá údaje předložené v rámci jiného registračního řízení, (dále jen „samostatná žádost“),
- b) žádost s využitím odkazu na údaje již předložené v rámci jiného registračního řízení, (dále jen „žádost s odkazem“),
- c) žádost o registraci homeopatického přípravku bez posouzení účinnosti; tuto žádost však nelze podat pro nosoda a přípravky, v nichž obsah
  1. základní tinktury je vyšší než ředění 1:10 000,
  2. základních látek je vyšší než ředění 1:100 000, nebo
  3. léčivé látky je vyšší než jedna setina nejmenší terapeutické dávky.

(2) Žádost s odkazem může žadatel podat, jestliže

- a) je držitelem rozhodnutí o registraci přípravku, při jehož registraci byly předloženy údaje, na něž je odkazováno,
- b) předloží písemný souhlas držitele rozhodnutí o registraci přípravku, při jehož registraci byly předloženy údaje, na něž je odkazováno, s použitím těchto údajů [§ 32 odst. 1 písm. a) zákona], nebo
- c) se odkazuje na údaje předložené v rámci jiného registračního řízení jiným držitelem rozhodnutí o registraci přípravku, od jehož vydání uplynula ke dni podání žádosti alespoň doba stanovená v § 32 odst. 1 písm. b) zákona.

#### § 5

##### Dokumentace předkládaná s žádostí o registraci

(1) V předkládané dokumentaci se zejména dokládá a zdůvodňuje

- a) dodržování podmínek správné výrobní praxe při výrobě přípravku,
- b) věrohodnost podmínek, za nichž údaje uvedené v dokumentaci byly získány,
- c) účinnost přípravku ve všech navržených indikacích,
- d) navržené dávkování zohledňující zejména věk, hmotnost, pohlaví a povahu onemocnění léčených osob nebo zvířat, u zvířat rovněž druh zvířete,
- e) bezpečnost přípravku s ohledem na předklinické i klinické údaje, a to při situacích předvídatelných v klinické praxi, včetně postupů, jak omezit nežádoucí účinky přípravku,
- f) skutečnost, že terapeutický prospěch z přípravku převažuje nad rizikem z jeho používání, a to s ohledem na současné možnosti léčby v indikační oblasti přípravku,
- g) pravdivost informací o přípravku obsažených v souhrnu údajů o přípravku.

S žádostí o registraci přípravku se předkládá dokumentace, jejíž obsah a členění jsou uvedeny v přílohách č. 1 až 4 této vyhlášky.

(2) V případě žádosti o registraci homeopatického přípravku bez posouzení účinnosti se ustanovení odstavce 1 písm. c) až g) nepoužije. S takovou žádostí se nepředkládají díly III a IV dokumentace podle přílohy č. 1, příslušné zprávy expertů a návrh souhrnu údajů o přípravku.

(3) Rozsah dokumentace předkládané s žádostí odpovídá poznatkům o přípravku, jeho povaze, prospěchu, který přináší, a rizikům spojeným s jeho použitím. V dokumentaci se uvádějí veškeré existující informace podstatné pro hodnocení poměru rizika ku prospěchu u přípravku; uvádějí se i informace o testech a hodnoceních nedokončených nebo předčasně ukončených.

(4) Samostatná žádost musí být doložena úplnou dokumentací, přičemž v případě přípravku obsahujícího léčivou látku nebo látky s dobře zavedeným léčebným použitím, přijatelnou bezpečností a uznávanou účinností mohou být výsledky předklinického a klinického hodnocení přípravku nahrazeny odkazy na věrohodné a úplné údaje uváděné v odborné literatuře, které dostatečně prokáží bezpečnost a účinnost přípravku. Příslušná odborná literatura se předloží. Rozsah a členění úplné dokumentace je uveden v příloze č. 1 této vyhlášky.

(5) Žádost s odkazem musí být doložena dokumentací nezbytnou pro posouzení těch aspektů jakosti, bezpečnosti a účinnosti přípravku, které nejsou obsaženy v dokumentaci, na niž je odkazováno; v případě přípravků v zásadě podobných se jejich podobnost pro využití již předložených údajů dokládá například průkazem bioekvivalence nebo farmakodynamické či terapeutické ekvivalence.

(6) Je-li v rámci žádosti navrhován výdej přípravku bez lékařského předpisu, případně zařazení mezi vyhrazená léčiva, předkládá se kromě dokumentace uvedené v odstavci 4 nebo 5 též dokumentace uvedená v příloze č. 5 této vyhlášky. Pokud 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 poškození zdraví, určí se výdej přípravku tak, že výdej bez lékařského předpisu se nepřipouští.

(7) S žádostí o registraci, popřípadě před vydáním rozhodnutí o registraci se předkládá jeden vzorek přípravku od každého druhu vnitřního obalu; předložen může být i vzorek přípravku z vývojových šarží, jehož vlastnosti odpovídají vlastnostem přípravku, který je předmětem žádosti. V odůvodněných případech může ústav, jde-li o humánní přípravek, nebo veterinární ústav, jde-li o veterinární přípravek, od požadavku na předložení vzorku upustit.

## § 6

### Změny v registraci

(1) Změna v registraci se provede v případě

- a) změn administrativní povahy (typ I), které lze považovat za schválené podle podmínek stanovených v § 27 odst. 1 zákona a které jsou vymezeny v příloze č. 6 této vyhlášky, nebo
- b) změn (typ II), které nejsou uvedeny v odstavci 5.

(2) Žádost o schválení změny oproti dokumentaci předložené v rámci registračního řízení podává držitel rozhodnutí o registraci. S každou žádostí o schválení změny v registraci se předkládá návrh upravených příslušných částí registrační dokumentace dotčených navrhovanou změnou, včetně návrhů údajů na obalech, příbalové informace a souhrnu údajů o přípravku, pokud se v nich navrhovaná změna projevuje.

(3) V případě žádosti o změnu způsobu výdeje přípravku z výdeje vázaného na lékařský předpis na výdej bez lékařského předpisu či zařazení mezi vyhrazená léčiva musí předložená dokumentace splňovat požadavky uvedené v příloze č. 5 této vyhlášky.

(4) V žádosti o schválení změny v registraci přípravku držitel rozhodnutí o registraci uvede den, od kterého bude do oběhu uváděn pouze přípravek s usku-tečněnou změnou.

(5) Podle odstavců 1 až 4 se nepostupuje, mění-li se významně povaha, vlastnosti či způsob použití přípravku; v takovém případě se vyžaduje podání nové žádosti 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, izomerem nebo směsí izomerů, komplexem či derivátem se stejnou aktivní složkou molekuly,
- c) odlišná molekulová struktura léčivé látky biologického nebo biotechnologického původu, změna buněčné banky v případě biotechnologického přípravku, modifikace vektoru použitého k přípravě antigenního materiálu nebo jeho zdroje,
- d) radionuklid včleněný novým způsobem do molekuly nebo nový nosič,
- e) rozšíření indikace o novou oblast léčebného, diagnostického či preventivního použití přípravku,
- f) přesun indikace do nové oblasti léčebného, diagnostického či preventivního použití přípravku,
- g) změna farmakokinetických vlastností, která má za následek ztrátu terapeutické ekvivalence s původním přípravkem,
- h) nová síla přípravku,
- i) nová cesta podání přípravku,
- j) změna lékové formy či nová léková forma přípravku.

(6) U imunobiologických přípravků, toxinů, sér, alergenových přípravků, krevních derivátů a přípravků vyrobených biotechnologickými postupy lze změny typu I uvedené v příloze č. 6 pod body 11, 11b, 12, 13, 15, 16 a změny 24, 24a a 25, pokud se netýkají fyzikálně-chemických metod, provést až po vydání rozhodnutí o změně v registraci. V ostatních případech změny typu I, bez ohledu na typ přípravku, však mohou Ústav nebo veterinární ústav vydat sdělení o schválení změny. Jde-li o změnu typu I uvedenou v § 7 odst. 1 věta druhá, vydá Ústav nebo veterinární ústav takové sdělení vždy, a to nejpozději do 15 dnů ode dne, kdy změnu lze považovat za schválenou.

## § 7

(1) Je-li rozhodnutí o registraci humánního přípravku vydáno pro více variant přípravku, přidělí se držiteli rozhodnutí o registraci kód (§ 26 odst. 3 zákona) pro každou velikost balení či druh obalu, přičítá-li to v úvahu. Kód se přidělí též v případě změn typu I uvedených v příloze č. 6 pod body 2, 3, 8 a 30.

(2) Po nabytí právní moci rozhodnutí o registraci či 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.

### § 8

#### Prodloužení registrace

K žádosti o prodloužení registrace přípravku předkládá držitel rozhodnutí o registraci

- a) doklad o dodržování podmínek správné výrobní praxe při výrobě přípravku, přičemž tento doklad nesmí být starší tří let,
- b) souhrn údajů o přípravku, popřípadě souhrny údajů o přípravku schválené zahraničními kontrolními úřady,
- c) příbalovou informaci,
- d) souhrnnou zprávu o vyhodnocování nežádoucích účinků obsahující údaje za období od vydání rozhodnutí o registraci či za období, které bezprostředně navazuje na období, za které byla zpracována souhrnná zpráva předložená při předcházejícím prodloužení registrace, doplněnou kvalifikovaným rozbořem (zpráva o bezpečnosti přípravku), jejíž obsah a členění jsou uvedeny v příloze č. 7 této vyhlášky,
- e) prohlášení klinického experta, které zohlední současný poměr terapeutického prospěchu přípravku a rizika z jeho používání, včetně zhodnocení důsledků způsobu výdeje; toto prohlášení učiní na základě informací obsažených v souhrnné zprávě o 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 v registraci,
- 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 republice. Není-li přípravek v České republice do oběhu uváděn, předloží se také údaje uváděné na obalu podle přílohy č. 4.

### § 9

#### Zprávy o bezpečnosti přípravku a oznamování nežádoucích účinků přípravku

(1) Zprávy o bezpečnosti přípravku podle § 26 odst. 5 písm. d) zákona předkládá ústavu, jde-li o humánní přípravky, nebo veterinárnímu ústavu, jde-li

o veterinární přípravky, mají obsah a členění uvedené v příloze č. 7. Zpráva obsahuje údaje za období od vydání rozhodnutí o registraci či za období, které bezprostředně navazuje na období, za které byla zpracována poslední předchozí zpráva o bezpečnosti přípravku, a předkládá se nejpozději do 60 dnů od okamžiku ukončení sběru údajů pro danou zprávu.

(2) Oznámení podezření na závažný či neočekávaný nežádoucí účinek přípravku lékařem (§ 52 odst. 1 zákona), oznámení výskytu nežádoucího účinku provozovatelem [§ 18 odst. 1 písm. c) zákona] a oznámení podezření na závažný nežádoucí účinek přípravku, který se vyskytl na území České republiky, a podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek, který se vyskytl mimo území České republiky, držitelem rozhodnutí o registraci [§ 26 odst. 5 písm. c) zákona] obsahují zejména

- a) identifikaci léčené osoby či zvířete,
- b) identifikaci oznamovatele,
- c) popis nežádoucího účinku,
- d) název přípravku či léčivé látky podané léčené osobě či zvířeti, popřípadě další údaje umožňující jejich identifikaci, podanou dávku a způsob podání.

(3) V případě, že oznamovatelem podezření ze závažného nežádoucího účinku přípravku je jiná osoba než držitel rozhodnutí o registraci a toto oznámení obsahuje alespoň údaje uvedené v odstavci 2, ústav, jde-li o humánní přípravek, nebo veterinární ústav, jde-li o veterinární přípravek, informuje o tomto závažném nežádoucím účinku držitele rozhodnutí o registraci příslušného přípravku ve lhůtě nejpozději do 15 dnů ode dne, kdy toto oznámení obdržel.

### § 10

#### Způsob a rozsah oznámení o použití neregistrovaného přípravku

(1) Oznámení o použití neregistrovaného přípravku podává ošetřující lékař písemně či v elektronické podobě na adresu ústavu neprodleně, nejpozději však do 7 dnů od předepsání či použití přípravku.

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

- a) název přípravku, kvalitativní a kvantitativní obsah léčivých látek v přípravku, jeho lékovou formu a velikost balení,
- b) identifikaci výrobce přípravku s uvedením země výroby či identifikaci osoby odpovědné za uvedení přípravku na trh v jiné zemi než v České republice s uvedením této země,
- c) identifikaci provozovatele, který přípravek dodal,
- d) adresu zdravotnického zařízení, ve kterém byl pří-

pravek předepsán či použit a jméno lékaře, který přípravek předepsal či použil,

- e) identifikaci pacienta, pro kterého byl přípravek určen,
- f) onemocnění, pro jehož léčbu byl přípravek předepsán či použit,
- g) předpokládaný počet balení použitý pro léčbu onemocnění daného pacienta,
- h) informaci o tom, zda ošetřující lékař poskytne údaje o výsledcích použití přípravku u daného pacienta osobám uvedeným v písmenu b) nebo jejich zástupcům.

Ministr zemědělství:

Ing. Fencel v. r.

## § 11

### Zrušovací ustanovení

Zrušuje se vyhláška č. 289/1998 Sb., kterou se stanoví podrobnosti o registraci léčivých přípravků a rozsah zveřejňovaných údajů o povolení použití neregistrovaného léčivého přípravku.

## § 12

### Účinnost

Tato vyhláška nabývá účinnosti dnem vyhlášení.

Ministr zdravotnictví:

prof. MUDr. Fišer, CSc.

## Obsah a členění úplné registrační dokumentace

### A. Humánní přípravky

#### Díl I

1. Část IA - administrativní údaje o přípravku - obsahuje zejména
  - a) žádost, v níž se uvede zejména
    1. typ žádosti o registraci,
    2. název přípravku, který v případě žádosti o registraci přípravku vyráběného v různých silách či lékových formách obsahuje údaje o síle přípravku, popřípadě lékové formě, a je-li názvem generický nebo mezinárodní nechráněný název léčivé látky, obsahuje identifikátor umožňující rozlišit přípravky různých žadatelů; v rámci jedné žádosti lze přípravek zaregistrovat pouze pod jedním názvem,
    3. složení přípravku, jeho cesta podání, velikost balení a druh obalu,
    4. údaj, zda žadatel navrhuje, aby pro registrovaný přípravek byl umožněn výdej bez lékařského předpisu,
  - b) identifikaci výrobců účastnících se výroby přípravku s informací o jejich úloze ve výrobním řetězci a jejich doklady o povolení výroby pro všechna místa výroby uvedená v žádosti, včetně potvrzení o splnění požadavků správné výrobní praxe;
  - c) identifikaci výrobců léčivých látek;
  - d) seznam států, ve kterých
    1. je přípravek registrován, včetně uvedení roku registrace a registrovaného názvu,
    2. je o registraci zažádáno či kde byla žádost o registraci vzata žadatelem zpět nebo registrace zamítnuta, včetně sdělení důvodů,
    3. byla registrace zrušena, pozastavena nebo znovu povolena, s uvedením důvodů;
  - e) seznam částí žádosti včetně výčtu stránek;
  - f) v případě žádosti s odkazem odvozující běh šestileté lhůty od data registrace v některém z členských států Evropské unie údaje dokládající, že přípravek je registrován v příslušném státě déle než 6 let.
2. Část IB obsahuje zejména
  - a) návrh souhrnu údajů o přípravku podle přílohy č. 2 této vyhlášky,
  - b) návrh příbalové informace podle přílohy č. 3 této vyhlášky,
  - c) návrhy textů a údajů umístěných na vnitřním a vnějším obalu podle přílohy č. 4 této vyhlášky,
  - d) kopie souhrnů údajů o přípravku schválených zahraničními kontrolními úřady.

3. Část IC obsahuje rozборы vlastností přípravku dokumentovaných v dílech II, III a IV registrační dokumentace (dále jen "zprávy expertů"). Zprávy expertů k jednotlivým dílům registrační dokumentace obsahují zejména
- stručný profil základních vlastností přípravku,
  - souhrny údajů ve formě tabulek,
  - stručné shrnutí obsahu,
  - kritické zhodnocení obsahu příslušného dílu zahrnující posouzení úplnosti podkladů, věrohodnosti předkládaných údajů a souladu údajů s návrhem souhrnu údajů o přípravku; jsou-li výsledky předklinického a klinického hodnocení přípravku nahrazeny odkazy na údaje uváděné v odborné literatuře, musí zpráva experta obsahovat i objasnění vztahu těchto údajů k přípravku, o jehož registraci je žádáno.

Ke zprávám expertů se přikládají údaje o vzdělání a praxi jejich autorů; zprávy se předkládají s datem a podpisem autora. Jsou-li dostupné, přikládají se zprávy o hodnocení přípravku zahraničními kontrolními úřady.

## Díl II

Díl II obsahuje chemickou, farmaceutickou a biologickou dokumentaci přípravku. Všechny kontrolní metody musí být dostatečně popsány, aby bylo možné jejich provedení kontrolní laboratoří, a musí být validovány; výsledky validačních studií se předloží. V případě kontrolních postupů uvedených v Českém nebo Evropském lékopise může být popis postupů nahrazen podrobným odkazem na příslušný lékopis. Pro všechny látky, přípravky a léčivé formy, pro něž existují články Českého či Evropského lékopisu, se použijí ustanovení těchto článků. U výchozích surovin uvedených v Českém či Evropském lékopise lze použít jiné zkoušky než ty, které jsou v příslušném lékopise uvedeny, musí však být předložen důkaz, že jsou splněny požadavky na jakost příslušného lékopisu. V případech, kdy není výchozí surovina popsána v Českém ani v Evropském lékopise, může příslušný ústav uznat soulad s ustanoveními článku jiného lékopisu; v takových případech předloží žadatel kopii článku, v případě potřeby s jeho překladem a s validací kontrolních metod obsažených v článku. Díl II se skládá z následujících částí:

### a) IIA - Složení přípravku

Uvede se úplné kvalitativní i kvantitativní složení, včetně údajů o vnitřním obalu. Při popisu složek přípravků se v případě látek uvedených v Českém nebo Evropském lékopise použije hlavní název příslušného článku. V případě ostatních látek se použije mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací nebo, pokud tento název neexistuje, 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 jiných důležitých podrobností. V případě barviv se použije označení mezinárodním „E“ kódem. Zdůvodní se volba složek a vnitřního obalu, včetně případného nadsazení.

### b) IIB - Popis způsobu výroby

Uvedou se všechny stupně výroby, včetně kontrol v průběhu výrobního procesu; v případě kontinuální výroby se uvedou opatření k zajištění homogenity konečného přípravku; v případě nestandardního postupu nebo postupu, který je pro přípravek



kritický, se uvedou experimentální studie validující výrobní proces. Uvede se skutečné složení a velikost výrobní šarže, včetně případného nadsazení a látek, které mohou být během výrobního procesu odstraněny.

U sterilních přípravků se uvedou podrobnosti o používaných procesech sterilizace či aseptických postupech. U biologických přípravků, jako jsou vakcíny, séra, toxiny, alergenové přípravky a krevní deriváty, se doloží, že výrobní a purifikační procesy jsou řádně validovány a je dosaženo souladu mezi jednotlivými šaržemi. U krevních derivátů se předkládá postup použitý k inaktivaci nebo odstranění specifických patogenních virů, který zaručuje nepřítomnost specifické virové kontaminace v přípravku tak, jak dovoluje stav vývoje technologie; předloží se i výsledky jeho validace. U radionuklidů se vysvětlí příslušná jaderná reakce.

### c) IIC - Kontrola výchozích surovin

U každé léčivé látky se uvede popis způsobu její výroby, včetně kontrol v průběhu výrobního procesu, specifikace včetně limitů a kontrolních postupů pro danou látku. Uvedou se fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost. Předloží se atesty 3 šarží léčivé látky, případně atest 1 šarže léčivé látky a příslib dodání atestů dalších 2 šarží, jakmile budou k dispozici. U každé pomocné látky se uvede specifikace včetně limitů a kontrolní postupy pro danou látku. Je-li použita pomocná látka, která není uvedena v Českém či Evropském lékopise a není obsažena v žádném registrovaném přípravku, uvede se také popis způsobu její výroby, včetně kontrol v průběhu výrobního procesu. Je-li použito barvivo, musí vyhovovat požadavkům zvláštního právního předpisu<sup>1)</sup>. Je-li surovina uvedena v Českém či Evropském lékopise, ale je vyráběna způsobem, který může zanechat nečistoty nekontrolované v lékopisném článku, tyto nečistoty se uvedou, včetně limitů a kontrolních postupů.

V případě léčivé látky, která je vyráběna osobou odlišnou od žadatele a která není popsána v Českém či Evropském lékopise nebo která je popsána v Českém či Evropském lékopise, ale je vyrobena způsobem, jenž může zanechat nečistoty neuvedené v lékopisném článku, může žadatel zajistit, aby podrobný popis způsobu výroby, včetně kontrol v průběhu výrobního procesu, byl dodán výrobcem léčivé látky přímo ústavu, u něhož byla žádost podána.

V případě radiofarmak zahrnují výchozí suroviny ozařované terče. Pro radionuklid se uvádí jeho povaha, totožnost izotopu, pravděpodobné nečistoty, nosič, použití a měrná aktivita.

V případě surovin živočišného či lidského původu se uvedou jejich zdroje, kontroly, způsob získání a zpracování s důrazem na výrobní strategii, purifikační a inaktivační postupy s jejich validací; uvedou se veškeré kontrolní postupy v průběhu výrobního procesu určené k zajištění jakosti, bezpečnosti a souladu mezi jednotlivými šaržemi konečného přípravku; popíší se opatření pro zajištění nepřítomnosti potenciálních patogenních agens a zvláštní opatření, týkající se prevence přenosu zvířecích spongiformních encefalopatií; u dárců lidské krve a plazmy se uvede způsob jejich

<sup>1)</sup> Vyhláška č. 298/1997 Sb., kterou se stanoví chemické požadavky na zdravotní nezávadnost jednotlivých druhů potravin a potravinových surovin, podmínky jejich použití, jejich označování na obalech, požadavky na čistotu a identitu přídatných látek a potravních doplňků a mikrobiologické požadavky na potravní doplňky a látky přídatné, ve znění pozdějších předpisů.

výběru a vyšetření, včetně záruky, že dárce a odběrové středisko budou vždy jednoznačně identifikovatelní.

Uvedou se údaje o zkoušení vnitřního obalu, typ a úprava obalového materiálu, jeho specifikace včetně limitů a kontrolních postupů; uvedou se údaje o zkoušení aplikátoru, je-li součástí přípravku.

d) IID - Kontrolní metody pro meziprodukt

Zkoušky meziprojektu jsou nezbytné pro ověření shody přípravku se složením, pokud zkoušení konečného přípravku výjimečně nezahrnuje stanovení obsahu všech léčivých látek, nebo pokud kontrola jakosti konečného přípravku závisí na kontrolních zkouškách v průběhu výrobního procesu, zejména jestliže je látka definována svým způsobem přípravy.

e) IIE - Kontrolní metody pro konečný přípravek

Uvede se specifikace přípravku platná pro propouštění z výroby včetně limitů a kontrolních postupů. U zkoušek, které se neprovádějí rutinně u každé šarže, se uvede jejich četnost. Podle typu přípravku se ke kontrole použijí zejména zkoušky organoleptických a fyzikálně-chemických vlastností, disoluce, zkoušky na čistotu, zkoušky totožnosti a stanovení obsahu, případně biologické účinnosti léčivé látky či látek. V případě přítomnosti konzervačních látek a jiných pomocných látek, které mohou ovlivnit fyziologické funkce či biologickou dostupnost léčivé látky, se vymezí limity pro jejich obsah a uvedou zkoušky pro ověření jejich totožnosti a stanovení obsahu. Dále se podle typu přípravku uvede zejména zkouška mikrobiologické jakosti, zkouška na bakteriální endotoxiny a pyrogenní látky. Předloží se atesty 3 šarží přípravku, případně atest 1 šarže přípravku a příslib dodání atestů dalších 2 šarží, jakmile budou k dispozici; atesty musí být předloženy pro všechna místa výroby uvedená v žádosti.

U radiofarmak se popíše radionuklidová čistota, radiochemická čistota a měrná aktivita. V případě generátorů se uvedou podrobnosti o zkoušení mateřského a dceřinného radionuklidu. V případě kitů pro přípravu radiofarmak se zařadí zkoušky účinku přípravku po radioaktivním značení a uvede se materiál podstatný pro radioaktivní značení, včetně jeho stanovení obsahu.

Pro veškeré kontroly biologických přípravků, jako jsou vakcíny, séra, toxiny, alergenové přípravky a krevní deriváty, které nejsou uvedené v Českém ani v Evropském lékopise se použijí postupy a kritéria přijatelnosti zveřejněné jako doporučení Světové zdravotnické organizace.

f) IIF - Stabilitní studie

Doloží se údaje o stabilitě léčivé látky či látek.

Uvede se specifikace přípravku platná během doby jeho použitelnosti včetně limitů a kontrolních postupů, použitých pro stanovení doby použitelnosti a doporučených podmínek uchovávání. Specifikace zahrnuje limity pro rozkladné produkty, jejichž zdůvodnění se zakládá na požadavcích bezpečnosti a účinnosti. Předloží se výsledky analýz dokládající navrženou dobu použitelnosti za doporučených podmínek uchovávání.

## g) IIG - Bioekvivalence, popřípadě biologická dostupnost

Uvedou se údaje o hodnocení biologické dostupnosti ve všech případech, kdy je to potřebné; pokud jsou tyto údaje uvedeny v dílu IV, uvede se odkaz. Bioekvivalence se doloží u přípravků v zásadě podobných, pokud není jejich zásadní podobnost s jiným přípravkem doložena jiným způsobem.

## h) IIIH - Údaje o posouzení rizika pro životní prostředí u přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy

## i) IIQ - Další údaje

## j) IIV - Dokumentace dokládající bezpečnost z hlediska přenosu virů, včetně výsledků validačních studií odstranění nebo inaktivace virů, jde-li o přípravky obsahující složky biologického původu.

### Díl III

Díl III obsahuje farmakologicko-toxikologickou dokumentaci přípravku, uvádějící možnou toxicitu přípravku a jakékoliv nebezpečné nebo nežádoucí toxické účinky, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u lidí, přičemž jsou tyto účinky hodnoceny ve vztahu k příslušným patologickým stavům. Dále se uvedou farmakologické vlastnosti přípravku kvalitativně i kvantitativně vztahované k navrženému použití u lidí. U přípravků pro topické použití se vyhodnotí systémová absorpce a místní snášenlivost. U biologických přípravků se zejména posoudí důsledky vyvolání tvorby protilátek. U radiofarmak se doloží orgánová či tkáňová expozice radiaci. Pokud je použita v přípravku nová pomocná látka, musí být hodnoceny její toxikologické a farmakokinetické vlastnosti. Pokud existuje možnost významného rozkladu přípravku během jeho uchování, musí být zváženy toxikologické vlastnosti rozkladných produktů.

Všechny studie bezpečnosti, jejichž výsledky jsou předloženy, musí být provedeny v souladu s ustanoveními týkajícími se správné laboratorní praxe uvedenými ve zvláštním předpisu<sup>2)</sup>. U každé studie provedené na zvířatech se kromě přehledného uvedení výsledků uvede zejména použitý druh zvířat, jejich pohlaví, věk, hmotnost, způsob ustájení a krmivo a vymezí se ve studii použitý přípravek. Díl III se skládá z následujících částí

## a) IIIA - Toxicita, která obsahuje studie toxicity po jednorázovém a opakovaném podání

Předloží se studie po jednorázovém podání provedené nejméně na dvou druzích savců při podání nejméně dvěma cestami, z nichž jedna je navržena pro použití u lidí. Zkoušky se provedou tak, aby se odhalily příznaky akutní toxicity a pokud možno vyhodnotila příčina smrti pokusných zvířat. Trvání zkoušek je nejméně 7 dnů, přičemž zkoušky zpravidla trvají 14 dnů. V případě kombinace léčivých látek se studie provedou tak, aby se prověřilo, zda nedochází ke zvýšení toxicity nebo zda se objeví nové toxické účinky.

Předloží se studie po opakovaných dávkách provedené nejméně na dvou druzích savců, z nichž u jednoho druhu nesmí jít o hlodavce. Zkoušky se provedou tak, aby odhalily jakékoli fyziologické nebo patologické změny vyvolané opakovaným podáváním hodnocené léčivé látky nebo kombinace léčivých látek a aby bylo možné stanovit, jak tyto změny souvisí s dávkováním. Nejvyšší dávka se volí tak, aby se

<sup>2)</sup> Vyhláška č. 74/1998 Sb., kterou se stanoví správná laboratorní praxe v oblasti léčiv.

projevily škodlivé účinky. Trvání zkoušek se volí tak, aby bylo přiměřené předpokládanému klinickému použití, přičemž zpravidla trvají 3 až 6 měsíců.

b) IIIB - Ovlivnění reprodukčních funkcí

Výsledky zkoušek se předloží, jestliže výsledky jiných zkoušek naznačily škodlivé účinky na potomstvo nebo poškození samčích či samičích reprodukčních funkcí.

c) IIIC - Embryotoxicita, fetotoxicita a perinatální toxicita

V případě, že přípravek nebude používán ženami, které mohou otěhotnět, nebo pokud existují jiné závažné důvody, lze výsledky těchto zkoušek nahradit řádným zdůvodněním.

d) IIID - Mutagenní potenciál in vitro a in vivo

Předložení výsledků těchto zkoušek je nezbytné pro každou novou léčivou látku.

e) IIIE - Kancerogenita

f) IIIF - Farmakodynamika

Popíše se farmakodynamické působení, na němž je založeno doporučené léčebné použití, a obecná farmakologická charakteristika léčivé látky se zvláštním zřetelem na nežádoucí účinky a interakce.

g) IIIG - Farmakokinetika

Uvedou se výsledky studií absorpce, distribuce, biotransformace a eliminace látky provedené pomocí fyzikálních, chemických nebo biologických metod, včetně sledování farmakodynamického působení látky. Uvedou se výsledky hodnocení farmakokinetiky po jednorázovém podání a po opakovaném podávání, distribuce u nebřezích i březích zvířat a biotransformace.

Informace o distribuci a eliminaci (vylučování a biotransformaci) jsou nezbytné v případech, ve kterých se o takové údaje opírá stanovení dávkování u lidí, v případě chemoterapeutických látek (např. antibiotik) a látek, jejichž použití je založeno na jiných než farmakodynamických účincích (např. diagnostika). Farmakokinetické hodnocení nových léčivých látek je nezbytné. V případě nové kombinace známých látek, nemusí být výsledky farmakokinetických studií kombinace předloženy, pokud je to zdůvodněno zkouškami toxicity a klinickým hodnocením.

h) IIIH - Místní snášenlivost

Výsledky studií místní snášenlivosti musí umožnit odlišit toxikologické a farmakodynamické účinky od mechanických účinků podání a od fyzikálně chemického působení přípravku.

i) IIIQ - Další údaje

j) IIIR - Ekotoxicita, včetně posouzení rizika pro životní prostředí.

## Díl IV

### 1. Díl IV obsahuje klinickou dokumentaci přípravku a skládá se z následujících částí

#### a) IVA - Klinická farmakologie

Uvedou se údaje o farmakodynamice, přičemž se doloží zejména vztah dávky a účinku, dávkování a pokud je to možné, mechanismus účinku.

Uvedou se údaje o farmakokinetice, přičemž se uvádějí poznatky získané u zdravých a nemocných osob a u zvláštních skupin pacientů, popřípadě při specifických patologických stavech s uvedením charakteristik absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace. Pokud se terapeutická dávka blíží toxické dávce nebo pokud předchozí zkoušky odhalily anomálie, které se mohou vztahovat k farmakokinetickým vlastnostem, jako je variabilní absorpce, nebo v dalších případech, kdy je to potřebné, doloží se výsledky hodnocení biologické dostupnosti. Jestliže se předpokládá podávání přípravku současně s dalšími přípravky, uvedou se údaje o studiích s kombinovaným podáním provedených za účelem prokázání možné změny farmakologického účinku. V rámci údajů o interakcích se zejména uvedou farmakodynamické a farmakokinetické interakce mezi látkou a jinými přípravky či látkami, jako jsou alkohol, kofein, tabák nebo nikotin, u nichž je pravděpodobné, že budou užity současně. Pokud jsou takové interakce pravděpodobné, popíší se a zhodnotí, a to zejména z hlediska klinické závažnosti a vztahu k údajům o interakcích v souhrnu údajů o přípravku.

#### b) IVB - Klinická zkušenost

Údaje se člení na výsledky klinických hodnocení, zkušenost z poregistračního použití, včetně zaznamenaných nežádoucích účinků a počtu exponovaných osob, zprávy o bezpečnosti přípravku, které jsou k dispozici, informace o probíhajících a nedokončených klinických studiích a jiné případné údaje, včetně zveřejněných zkušeností s použitím přípravku.

#### c) IVQ - Další údaje.

2. Výsledky klinických hodnocení provedených na pacientech či zdravých dobrovolnících se předkládají za účelem doložení účinků nebo zjištění nežádoucích účinků a farmakokinetických vlastností a za účelem doložení účinnosti a bezpečnosti přípravku. Předkládané klinické údaje musí umožnit vytvoření dostatečně odůvodněného a vědecky platného stanoviska, zda přípravek splňuje kritéria pro udělení registrace. Předkládají se výsledky všech klinických hodnocení, jak příznivé, tak nepříznivé. Předkládají se výsledky studií, prováděných v souladu s ustanoveními týkajícími se správné klinické praxe uvedenými ve zvláštním předpisu<sup>3)</sup>. V případě předložení výsledků studie provedené před uplatněním požadavků správné klinické praxe se ve zprávě experta k dílu IV zdůvodní, proč studie neodpovídá těmto požadavkům a uvede se v jakém ohledu. Výsledky klinických hodnocení se předkládají ve formě souhrnných zpráv podle zvláštního předpisu<sup>3)</sup>.

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

Pokud je použití přípravku vázáno na výjimečné okolnosti v případech, že indikace, pro něž je daný přípravek určen, se vyskytují velmi zřídka či za současného stavu vědeckého poznání nemohou být úplné údaje poskytnuty nebo získání takových údajů by bylo v rozporu s obecně přijatými zásadami lékařské etiky, může žadatel doložení některých údajů o klinické účinnosti a bezpečnosti nahradit programem studií, jehož výsledky vytvoří základ pro hodnocení poměru rizika ku prospěchu u přípravku.

Jestliže některá část dokumentace není začleněna, uvede se na příslušném místě zdůvodnění.

## **B. Veterinární přípravky**

- (1) Žadatel o registraci veterinárních přípravků předkládá na základě žádosti o registraci tyto údaje a dokumenty :
1. firma a sídlo žadatele, je-li jím právnická osoba, či jméno, příjmení a místo trvalého pobytu, je-li jím fyzická osoba a adresa výrobce (výrobců) a místa výroby, pokud se tento odlišuje od osoby žadatele
  2. název veterinárního přípravku (firma, nechráněný název, s nebo bez ochranné známky nebo název výrobce nebo vědecký název nebo vzorec s nebo bez ochranné známky)
  3. kvalitativní a kvantitativní údaje o všech složkách veterinárního přípravku s využitím obvyklé terminologie, ale ne empirických chemických vzorců a s uvedením mezinárodního nechráněného názvu doporučeného Světovou zdravotnickou organizací, pokud takovýto název existuje
  4. popis způsobu výroby
  5. terapeutické indikace, kontraindikace a vedlejší účinky
  6. dávkování pro jednotlivé druhy zvířat, pro které je veterinární přípravek určen, jeho lékovou formu, způsob a cestu podávání a navrhovanou dobu použitelnosti
  7. ochranná a bezpečnostní opatření, která mají být přijímána při uchovávání přípravku, při jeho podávání zvířatům, při nakládání s odpadem pocházejícím z tohoto přípravku spolu s uvedením všech možných rizik, která může takovýto přípravek představovat pro životní prostředí a zdraví lidí zvířat nebo rostlin
  8. návrh ochranné lhůty, tedy doby nezbytné mezi posledním podáním veterinárního přípravku zvířatům za normálních podmínek jeho používání a získáváním potravin z takovýchto zvířat tak, aby bylo zaručeno, že tyto potraviny neobsahují rezidua v množstvích, která přesahují stanovené maximální limity reziduí. Pokud je to nezbytné, žadatel navrhne a odůvodní hladiny pro rezidua, které jsou přijatelné v potravinách bez toho, aby představovaly riziko pro spotřebitele, včetně rutinních analytických metod, které může veterinární ústav využívat ke zjišťování těchto reziduí
  9. popis kontrolních zkušebních metod používaných výrobcem (kvalitativní a kvantitativní analýza jednotlivých surovin a finálního přípravku, zvláštní zkoušky např. zkoušky na sterilitu, zkoušky na přítomnost pyrogenů, těžkých kovů, stabilitní studie, biologické zkoušky a zkoušky toxicity, zkoušky meziprojektu)
  10. výsledky
    - fyzikálně chemických, biologických nebo mikrobiologických zkoušek
    - toxikologických a farmakologických zkoušek

- klinického hodnocení
    - a) žadatel nepředkládá výsledky toxikologických a farmakologických zkoušek a klinického hodnocení, jestliže prokáže:
      - i) že veterinární přípravek je v zásadě podobný přípravku registrovanému v České republice a že držitel souhlasil, že toxikologické, farmakologické nebo klinické údaje obsažené v dokumentaci, na základě které byl původní veterinární přípravek zaregistrován, smí být použity pro účely hodnocení příslušné žádosti, nebo
      - ii) odbornými odkazy na odbornou literaturu, že složka nebo složky veterinárního přípravku jsou ve veterinární praxi dlouhodobě používané a mají známou účinnost a přijatelnou úroveň bezpečnosti, nebo
      - iii) že veterinární přípravek je v zásadě podobný přípravku, který byl registrován v České republice v souladu s platnými předpisy, a od vydání rozhodnutí o registraci přípravku uplynulo alespoň šest let a je uváděn v České republice do oběhu, aniž jsou dotčena ustanovení předpisů upravujících ochranu průmyslového vlastnictví a obchodního tajemství
    - b) v případě veterinárních přípravků, které obsahují známé složky, které nebyly doposud používány k léčebným účelům v příslušné kombinaci, se předkládají výsledky toxikologických a farmakologických zkoušek a klinického hodnocení, které se týkají této kombinace, nepředkládají se však informace týkající se jednotlivých složek.
  - 11. souhrn údajů o přípravku, vzorky veterinárního přípravku, nebo popřípadě návrhy obalů s uvedením textů a údajů, které jsou na nich uvedeny a příbalovou informaci
  - 12. dokument prokazující, že výrobce má v zemi původu veterinárního přípravku platné povolení k výrobě tohoto veterinárního přípravku
  - 13. kopie veškerých rozhodnutí o registraci získaných v jiných zemích včetně seznamu těch zemí, kde je o registraci žádáno, včetně kopií souhrnu údajů o přípravku navrhovaných žadatelem nebo schválených příslušnými kompetentními autoritami a kopií navrhovaných příbalových informací; podrobnosti o veškerých rozhodnutích, kterými byla žádost o registraci příslušného veterinárního přípravku zamítnuta s uvedením důvodu takového rozhodnutí. Tato informace se pravidelně aktualizuje.
  - 14. v případě přípravků, které obsahují nové léčivé látky, které nejsou uvedeny ve vyhlášce č. 273/2000 Sb., kterou se stanoví nejvyšší přípustné zbytky veterinárních léčiv a biologicky aktivních látek používaných v živočišné výrobě v potravinách a potravinových surovinách, se předkládají kopie dokumentů předkládané příslušným orgánům Evropského společenství
- (2) Údaje a dokumenty předkládané na základě žádosti o registraci veterinárního přípravku musí splňovat stanovené požadavky a žadatel je předkládá ve formě a členění v souladu s touto vyhláškou.
- (3) Veterinární ústav stanoví na základě aktuálního stavu vědeckého poznání pro příslušné body uvedené v odstavci (1) další požadavky.
- (4) Požadavky na veterinární přípravky (neplatí pro imunobiologické veterinární přípravky).

## DÍL I

### IA : Administrativní údaje

1. Název přípravku spolu s uvedením názvu léčivé látky (látek), včetně síly a lékové formy.
2. Způsob a cesta podání, velikost balení a druh obalu.
3. Jméno a adresa žadatele, spolu se jménem a adresou výrobce (výrobců) a míst, kde probíhají jednotlivé výrobní fáze (včetně výrobce finálního přípravku a výrobce (výrobců) účinné látky/látek) a pokud je to na místě, jméno a adresa dovozce.
4. Počet a označení jednotlivých svazků dokumentace, charakteristika předložených vzorků.
5. Přílohou této části je dokument, kterým se dokládá, že výrobce vlastní platné povolení k výrobě příslušného veterinárního přípravku, včetně seznamu zemí, kde byl přípravek zaregistrován, všechna schválená SPC a seznam zemí, kde je o registraci žádáno.

### IB : Souhrn údajů o přípravku, obaly a příbalová informace

V této části žadatel předkládá:

- a) návrh souhrnu údajů o přípravku podle přílohy č. 2 této vyhlášky,
- b) jeden nebo více vzorků přípravků, nebo návrhy textů a údajů umístěných na vnitřním a vnějším obalu podle přílohy č. 4 této vyhlášky,
- c) návrh příbalové informace podle přílohy č. 3 této vyhlášky.

### IC : Expertní zprávy

- a) Expertní zprávy musí být vypracovány k analytické dokumentaci, farmakologicko – toxikologické dokumentaci, dokumentaci týkající se reziduí a ke klinické dokumentaci.
- b) Expertní zprávy obsahují kritické hodnocení jednotlivých testů a zkoušek, které byly provedeny v souladu se zákonem a prováděcími předpisy a poukazují na všechny údaje, které jsou významné z hlediska hodnocení registrační dokumentace.
- c) Experti uvádí svá stanoviska k tomu, zda byla jakost, bezpečnost a účinnost příslušného přípravku zajištěna dostatečně. Pro tyto účely nedostačuje samotný souhrn faktů.
- d) Všechny důležité údaje musí být shrnuty v příloze k expertní zprávě, nejlépe ve formě tabulek či v grafické formě; expertní zpráva i tento souhrn musí obsahovat přesné odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.
- e) Expertní zprávy musí být vypracovány přiměřeně kvalifikovanými odborníky s dostatečnými praktickými zkušenostmi; expertní zprávy jsou podepsány příslušným expertem a jsou datovány; přílohou k expertní zprávě je krátká informace o vzdělání, včetně postgraduálních školení a odborné praxi; na závěr musí být uveden profesní vztah experta a žadatele.

## DÍL II

### Analytické (fyzikálně chemické, biologické nebo mikrobiologické) zkoušení veterinárních přípravků

Všechny předkládané zkušební metody musí odpovídat aktuálnímu stupni vědeckého poznání a musí být validované. Výsledky validačních zkoušek jsou součástí registrační



dokumentace. Všechny zkušební metody musí být popsány dostatečně podrobně, aby bylo možné jejich provedení v kontrolní laboratoři. Dostatečně podrobně je dále uveden popis veškerého speciálního zařízení a vybavení, doplněný popřípadě i schématem. Dále se předkládá složení laboratorních reagensů, v odůvodněných případech s uvedením způsobu jejich přípravy. V případě zkoušek uvedených v lékopise, je tento popis nahrazen podrobným odkazem na příslušný lékopis. Názvy látek se uvádí jako mezinárodní nechráněné názvy doporučené Světovou zdravotnickou organizací.

#### **IIA : Údaje o složení přípravku**

1. Kvalitativní údaje
2. Kvantitativní údaje

#### **IIB : Popis způsobu výroby**

#### **IIC: Kontrola výchozích surovin**

1. Výchozí suroviny uvedené v lékopise
2. Výchozí suroviny neuvedené v lékopise
3. Fyzikálně – chemické charakteristiky ovlivňující biologickou dostupnost

#### **IICa: Zvláštní opatření, která se týkají zamezení přenosu spongiformních encefalopatií zvířat**

#### **IID: Kontrolní zkoušky prováděné na meziproduktech**

#### **IIE: Kontrolní zkoušky finálního přípravku**

1. Obecné charakteristiky finálního přípravku
2. Identifikace a stanovení léčivé látky (látek)
3. Identifikace a stanovení pomocných látek
4. Zkoušky bezpečnosti

#### **IIF: Stabilitní studie**

### **DÍL III**

#### **Zkoušení bezpečnosti a reziduí**

#### **IIIA: Zkoušení bezpečnosti**

##### **1. Úvod**

Dokumentace týkající se bezpečnosti musí prokázat :možnou toxicitu přípravku a veškeré nebezpečné nebo nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout za navrhovaných podmínek podávání přípravku zvířatům; tyto účinky musí být hodnoceny s ohledem na závažnost příslušného patologického stavu, možné škodlivé účinky reziduí veterinárního přípravku v potravinách získaných od léčených zvířat a potíže, které tato rezidua mohou představovat pro průmyslové zpracování potravin, možná rizika, která mohou vznikat z vystavení osob přípravku, například při jeho podávání zvířatům a možná rizika plynoucí z používání přípravku pro životní prostředí.

Všechny výsledky musí být spolehlivé a obecně platné. Vždy, když je to na místě, používají se při přípravě experimentálních metod a při hodnocení výsledků matematické a statistické postupy.

Osoby provádějící klinické zkoušení musí dále obdržet informaci o léčebném potenciálu přípravku a o rizicích, která jsou spojena s jeho používáním; v některých případech může být nezbytné sledovat metabolity původní látky, pokud tyto metabolity představují významná rezidua.

Pro pomocnou látku použitou ve složení poprvé platí stejná pravidla jako pro léčivou látku.

## 2. Farmakologie

Uvádějí se farmakologické údaje důležité pro pochopení toxikologických účinků přípravku.

## 3. Toxikologie

3.1 Toxicita po jednorázovém podání

3.2 Toxicita po opakovaném podání

3.3 Snášenlivost u cílových druhů

3.4 Reprodukční toxicita včetně teratogenity

3.4.1 Studie o účincích na reprodukci

3.4.2 Studie embryotoxických /fetotoxických účinků včetně teratogenních účinků

3.5 Mutagenní potenciál

3.6 Karcinogenita

3.7 Výjimky

U přípravků určených k místnímu podání, u nichž je systémová absorpce zanedbatelná není nutné zkoušky reprodukční toxicity a zkoušky karcinogenity provádět, za předpokladu, že neexistuje předpoklad, že za stanovených podmínek bude docházet k perorálnímu příjmu přípravku zvířaty a že přípravek nezanechává rezidua v potravinách získaných od léčených zvířat.

## 4. Další údaje

4.1 Imunotoxicita

4.2 Mikrobiologické vlastnosti reziduí

4.2.1. Potenciální účinky na mikroflóru zažívacího ústrojí člověka.

4.2.2. Možné účinky na mikroorganismy použité při zpracování potravin

4.3 Sledování u lidí

## 5. Ekotoxicita

Účelem studia ekotoxicity veterinárního přípravku je zhodnotit možné škodlivé účinky, které vznikají v důsledku používání přípravku pro životní prostředí a stanovit veškerá předběžná opatření, která je potřeba přijmout k omezení těchto rizik.

Studie se v rámci zkoušení bezpečnosti předkládají ve formě souhrnných zpráv, které obsahují zejména:

- a) úvod, ve kterém je definován předmět včetně veškerých užitečných literárních odkazů,
- b) podrobnou identifikaci příslušné látky, včetně :
  - mezinárodního nechráněného názvu doporučeného Světovou zdravotnickou organizací,
  - názvu dle Mezinárodní unie čisté a aplikované chemie (IUPAC),
  - čísla CAS (Chemical abstract service),

- terapeutické a farmakologické klasifikace,
  - synonym a zkratk,
  - strukturálního vzorce,
  - molekulárního vzorce,
  - stupně čistoty,
  - kvalitativního a kvantitativního obsahu nečistot,
  - popisu fyzikálně chemických vlastností,
  - bodu tání,
  - bodu varu,
  - tenze par,
  - rozpustnosti ve vodě a organických rozpouštědlech vyjádřenou v g/l s uvedením teploty,
  - hustoty,
  - spektra refrakce, rotace atd.,
- c) podrobný experimentální protokol ve kterém se uvedou důvody, proč nebyly předloženy některé z výše uvedených zkoušek, a dále popis metod, použité přístroje, zařízení a materiály, podrobnosti o druzích, plemenech nebo liniích zvířat, o původu zvířat, o jejich počtech a o podmínkách za jakých byla ustájena a krmena a dále údaj, zda se jedná o zvířata prostá specifikovaných patogenů (SPF),
- d) veškeré získané výsledky ať příznivé či nepříznivé; původní údaje musí být popsány dostatečně, aby umožnily kritické hodnocení výsledků nezávislé na jejich interpretaci autorem; na vysvětlení mohou být výsledky provázeny ilustracemi,
- e) statistickou analýzu výsledků,
- f) objektivní diskusi o získaných výsledcích, která vede k závěrům o bezpečnosti látky, o jejím prahu bezpečnosti u laboratorních a cílových zvířat a o možných vedlejších účincích v rozsahu používání této látky a při stanoveném dávkování a o všech inkompatibilitách, které přicházejí v úvahu,
- g) podrobný popis a diskusi o výsledcích studie bezpečnosti reziduí v živočišných produktech a význam této studie pro hodnocení možných rizik, která rezidua představují pro člověka; na tuto diskusi musí navazovat návrhy, kterými je zajištěno, že veškeré nebezpečí pro člověka je eliminováno; tyto návrhy jsou vypracovány na základě využití mezinárodně uznávaných hodnotících kritérií jako zejména: NOEL u zvířat, volbou bezpečnostního faktoru a přijatelné denní dávky ( ADI ),
- h) vyčerpávající diskusi o veškerých rizicích pro osoby, které připravují přípravek nebo ho podávají zvířatům, následovanou návrhy k omezení stanovených rizik,
- i) vyčerpávající diskusi o možných rizicích, která může představovat používání veterinárního přípravku v praxi pro životní prostředí, následovanou návrhy k omezení stanovených rizik,
- j) veškeré informace nezbytné k vyčerpávajícímu seznámení osoby provádějící klinické hodnocení s prospěšnými vlastnostmi přípravku; tyto informace jsou doplněny pozorovanými vedlejšími účinky a možnou léčbou akutních toxických reakcí u zvířat, kterým má být přípravek podáván,
- k) závěrečnou expertní zprávu, která uvádí podrobnou kritickou analýzu výše zmíněných informací v souladu se současným stavem vědeckého poznání v době, kdy je podávána

žádost o registraci včetně podrobného shrnutí všech výsledků příslušných zkoušek bezpečnosti přípravku a přesných odkazů na odbornou literaturu.

### **III B : Zkoušení reziduí**

#### **1. Úvod**

Pro účely této vyhlášky se rezidui rozumí veškeré látky obsažené v přípravku nebo jejich metabolity, které zůstávají v mase nebo v dalších potravinách pocházejících ze zvířat, kterým byl příslušný přípravek podán.

Účelem studia reziduí je stanovení, zda v potravinách získaných od léčených zvířat přetrvávají rezidua, pokud ano, za jakých podmínek a v jakém rozsahu, a zajištění údajů pro stanovení přiměřených ochranných lhůt tak, aby nevzniklo žádné riziko pro zdraví lidí a potíže při průmyslovém zpracování potravin.

#### **2. Metabolismus a kinetika reziduí**

2.1 Farmakokinetika (absorpce, distribuce, biotransformace, vylučování)

2.2 Deplece reziduí

#### **3. Rutinní analytické metody pro zjišťování obsahu reziduí**

Studie se v rámci zkoušení reziduí předkládají ve formě souhrnných zpráv, které obsahují zejména:

- a) úvod, kterým se stanoví předmět, včetně veškerých využitelných literárních odkazů,
- b) podrobné určení přípravku, včetně:
  - složení,
  - čistoty,
  - čísla šarže,
  - vztahu k finálnímu přípravku,
  - specifické aktivity čistoty záření v případě látek značených radioizotopy,
  - umístění značených atomů v molekule,
- c) podrobný experimentální protokol, kterým se zdůvodňuje, proč některé výše uvedené zkoušky nejsou v dokumentaci uvedeny, a ve kterém je uveden popis metod, použité zařízení a materiály, podrobnosti o druhu, plemeni nebo linii zvířat, informace o původu zvířat, počtech zvířat a podmínkách, za jakých jsou zvířata ustájena a krmena,
- d) veškeré získané výsledky a to příznivé či nepříznivé; prvotní údaje musí být dostatečně podrobně popsány tak, aby umožnily kritické hodnocení nezávislé na interpretaci autora,
- e) výsledky mohou doprovázet schémata,
- f) statistickou analýzu získaných výsledků, pokud je součástí zkoušení a variabilitu získaných dat,
- g) objektivní diskusi o získaných výsledcích, kterou následují návrhy na maximální limity reziduí pro jednotlivé farmakologicky aktivní látky obsažené v přípravku, s uvedením indikátorového rezidua a příslušných cílových tkání a návrhy, které se týkají ochranných lhůt, které zajistí, že v potravinách získaných od zvířat, kterým byl přípravek podán, nejsou rezidua, která by mohla představovat riziko pro spotřebitele těchto potravin,
- h) závěrečnou expertní zprávu, která představuje podrobnou kritickou analýzu výše uvedených informací v souladu s aktuálním stavem vědeckého poznání v době, kdy je

žádost o registraci přípravku předkládána, včetně podrobného shrnutí výsledků zkoušení reziduí a přesných odkazů na odbornou literaturu.

## Díl IV

### Předklinické a klinické hodnocení

#### Kapitola I

##### Požadavky na předklinické hodnocení

Předklinické studie se provádějí za účelem stanovení farmakologické aktivity a snášenlivosti přípravku.

#### A : Farmakologie

A.1 Farmakodynamika

A.2 Farmakokinetika

A.2.1 Absorpce, distribuce, biotransformace, vylučování, včetně biologické dostupnosti/ bioekvivalence

#### B : Snášenlivost u cílových druhů zvířat

#### C : Rezistence

#### Kapitola II

##### Požadavky na klinické hodnocení

#### Obecné zásady

Cílem klinického hodnocení je průkaz, respektive doložení účinků veterinárního přípravku po podání doporučené dávky, vymezení indikací a kontraindikací tohoto přípravku dle druhu zvířat, věku, plemene a pohlaví, stanovení návodu k použití, stanovení veškerých vedlejších účinků, které může přípravek působit a průkaz bezpečnosti a snášenlivosti tohoto přípravku za běžných podmínek použití.

#### Provádění klinického hodnocení

Předkládané klinické údaje musí umožnit vytvoření dostatečně odůvodněného a vědecky platného stanoviska, zda přípravek splňuje kritéria pro udělení registrace. Předkládají se výsledky všech klinických hodnocení, jak příznivé, tak nepříznivé. Předkládají se výsledky studií, prováděných v souladu s ustanoveními týkajícími se správné klinické praxe uvedenými ve zvláštním předpisu<sup>3)</sup>. V případě předložení výsledků studie provedené před uplatněním požadavků správné klinické praxe se ve zprávě experta zdůvodní, proč studie neodpovídá těmto požadavkům a uvede se v jakém ohledu. Výsledky klinických hodnocení se předkládají ve formě souhrnných zpráv podle zvláštního předpisu<sup>3)</sup>.

#### Kapitola III

##### Údaje a dokumenty

Studie se v rámci předklinického a klinického hodnocení předkládají ve formě souhrnných zpráv, které obsahují zejména :

#### 1. Záznamy o předklinickém hodnocení

Pokud je to možné, musí být předloženy výsledky

a) zkoušek, pomocí nichž se prokazují farmakologické účinky,

- b) zkoušek, pomocí nichž se prokazují farmakologické mechanismy, které vedou k léčebným účinkům,
- c) zkoušek, pomocí nichž se prokazují hlavní farmakokinetické procesy.

Pokud se v průběhu provádění zkoušek vyskytnou neočekávané výsledky, musí o tom být vypracován podrobný záznam.

Dále se v případě všech předklinických studií předkládají tyto údaje:

- a) shrnutí,
- b) podrobný experimentální protokol s uvedením popisu metod, použitých přístrojů, zařízení a materiálů, podrobnosti o zvířatech zařazených do studií (věk, hmotnost, pohlaví, počet, plemeno nebo linie, označení zvířat), podávaná dávka přípravku, cesta podání a schéma podávání přípravku,
- c) statistická analýza výsledků pokud je součástí zkoušek,
- d) objektivní diskuse o získaných výsledcích, jejímž výsledkem je závěr týkající se bezpečnosti a účinnosti přípravku.

Pokud některé údaje chybějí musí žadatel předložit důvody proč tomu tak je.

## 2.1 Záznamy o klinických hodnoceních

Veškeré údaje předkládají jednotliví zkoušející v případě individuálního podávání přípravku na individuálních záznamových arších a v případě hromadného podávání přípravku na hromadných záznamových arších.

Předkládané údaje musí mít následující formu:

- a) jméno, adresa, funkce a kvalifikace pověřeného zkoušejícího,
- b) místo a datum provedení zkoušky; jméno a adresa majitele zvířat,
- c) podrobnosti o protokolu zkoušky s uvedením popisu použitých metod, včetně metod náhodného výběru a zaslepení, podrobnosti o cestě podání, schématu podávání, dávce, označení zvířat zařazených do zkoušení, podrobnosti o druhu zvířat, jejich plemeni nebo linii, věku, hmotnosti, pohlaví, fyziologickém stavu,
- d) způsob chovu, výživy a krmení, včetně složení krmiva a povahy a množství doplňkových látek všech obsažených v krmivu,
- e) anamnéza případu (co možná nejpodrobnější), výskyt a průběh veškerých interkurentních onemocnění,
- f) diagnóza a způsob jejího stanovení,
- g) symptomy a závažnost onemocnění, pokud je to možné dle konvenčních kritérií,
- h) přesná identifikace složení přípravku použitého v rámci zkoušení,
- i) dávkování přípravku, způsob, cesta a frekvence podání a ochranná opatření přijímaná při podávání přípravku,
- j) délka trvání léčby a délka období následného sledování,
- k) veškeré podrobnosti, které se týkají přípravků (jiných než těch, které jsou sledovány), které byly při zkoušení podávány před zahájením podávání zkoušeného přípravku nebo které byly podávány současně se zkoušeným přípravkem; v případě současného podávání se uvedou veškeré pozorované interakce,
- l) všechny výsledky klinických hodnocení (včetně nepříznivých či negativních výsledků) s úplným uvedením klinických zjištění a objektivních výsledků stanovení aktivity (laboratorní analýzy, fyziologické zkoušky), které jsou nezbytné pro hodnocení používání přípravku; dále musí být specifikovány použité techniky a musí být uveden

vysvětlující komentář k rozdílům mezi získanými výsledky; průkaz farmakodynamického účinku u zvířat sám o sobě nedostačuje k předložení tvrzení o terapeutickém účinku,

- m) všechny podrobnosti o veškerých nepředpokládaných účincích, bez ohledu na jejich škodlivost či prospěšnost a o všech opatřeních, která byla přijata na základě výskytu těchto účinků; pokud je to možné provede se v tomto případě vyšetření příčinného vztahu,
- n) vliv na užitkovost zvířat (například snášku vajec, produkci mléka, hmotnostní přírůstky, reprodukční funkce),
- o) vliv na kvalitu potravin, které pocházejí ze zvířat, kterým byl přípravek podáván; tento údaj se předkládá zejména v případě, že přípravek má být používán jako stimulant užitkovosti,
- p) závěr; v případě individuálního podávání závěr týkající se individuálních případů, v případě hromadného podávání závěr týkající se každého případu hromadného podávání přípravku.

Pokud nejsou některé údaje uvedené v písmenech a) až p) uvedeny, musí žadatel předložit řádné zdůvodnění.

Žadatel zajistí, že původní údaje a dokumenty, na jejichž základě předložil veterinárnímu ústavu registrační dokumentaci budou uchovány a na požádání předloženy veterinárnímu ústavu po dobu nejméně 5 let poté, kdy již příslušný přípravek není zaregistrován.

## 2.2 Shrnutí a závěry klinických hodnocení

V případě každého klinického hodnocení musí být klinická hodnocení shrnuta do stručného přehledu provedených zkoušek a výsledků, které byly v rámci těchto hodnocení získány a uvádí se zejména :

- a) počet zvířat v kontrolních skupinách, počet zvířat, kterým byl podáván přípravek bez ohledu na to, zda se jednalo o individuální podání či hromadné podání s uvedením druhu, plemene nebo linie, věku a pohlaví zvířat,
- b) počet zvířat vyřazených předčasně z průběhu zkoušení a důvody, proč byla zvířata vyřazena,
- c) v případě zvířat zařazených do kontrolních skupin údaj o tom, zda:
  - jim nebyl podáván žádný přípravek,
  - jim bylo podáváno placebo,
  - jim byl podáván jiný registrovaný veterinární přípravek, u něhož je známa účinnost,
  - jim byla podávána zkoušená léčivá látka obsažená v přípravku o jiném složení popřípadě zda byla podávána jinou cestou podání,
- d) frekvence pozorovaných vedlejších účinků,
- e) sledování vlivu na užitkovost (například vliv na snášku, produkci mléka, reprodukční parametry, kvalitu potravin),
- f) podrobnosti o zvířatech zařazených do klinického hodnocení, u nichž existuje větší riziko v důsledku jejich věku, způsobu jejich chovu popřípadě způsobu výživy a krmení nebo s ohledem na způsob jejich využívání, a dále podrobnosti o zvířatech, jejichž fyziologický nebo patologický stav vyžaduje zvláštní ohled,
- g) statistické hodnocení výsledků, pokud je součástí hodnocení,
- h) závěrečná expertní zpráva.

(5) Požadavky na veterinární imunobiologické přípravky.

## DÍL I

### IA : Administrativní údaje

Veterinární imunobiologické přípravky, o jejichž registraci je žádáno musí být identifikovány názvem přípravku a názvem léčivých látek, včetně uvedení síly a lékové formy, způsobu a cesty podání a popisem finálního balení přípravku.

Musí být uvedeno místo trvalého pobytu žadatele, včetně firmy výrobce a místa výroby, popřípadě všechna místa, kde probíhají jednotlivé výrobní fáze (včetně výrobce finálního přípravku a výrobce (-ů) léčivé látky (látek) a popřípadě firma a sídlo dovozce.

Žadatel uvádí počet a označení jednotlivých částí dokumentace, které jsou předkládány na základě žádosti o registraci a dále uvádí jaké předkládá vzorky.

Přílohou administrativních údajů jsou kopie dokumentu, který je dokladem o tom, že výrobce vlastní platné povolení k výrobě veterinárních imunobiologických přípravků (včetně krátké charakteristiky místa výroby). Dále se uvádí seznam organismů, se kterými se manipuluje v prostorách, kde probíhá výroba příslušného přípravku.

Žadatel dále předkládá seznam zemí, ve kterých je přípravek zaregistrován, kopie schválených souhrnů údajů o přípravku a dále seznam zemí, ve kterých byla podána žádost o registraci přípravku.

### IB : Souhrn údajů o přípravku

V této části žadatel:

- a) předkládá návrh na souhrn údajů o přípravku podle přílohy č. 2 této vyhlášky,
- b) jeden nebo více vzorků, popřípadě vzorků obalů finálního balení přípravku podle přílohy č. 4 této vyhlášky,
- c) návrh příbalové informace podle přílohy č. 3 této vyhlášky.

### IC : Zprávy expertů

Expertní zprávy musí být vypracovány pro všechny aspekty registrační dokumentace.

Každá expertní zpráva sestává z kritického hodnocení různých zkoušek a hodnocení, které byly provedeny v souladu s požadavky zákona a prováděcích předpisů. Expertní zpráva dále zdůrazňuje veškeré údaje, které mají význam pro hodnocení dokumentace. Expert dále uvádí své stanovisko ke skutečnosti, zda jsou dostatečně zajištěny jakost, bezpečnost a účinnost přípravku Pouhý souhrn údajů v expertní zprávě nedostačuje.

Každá expertní zpráva musí být vypracována osobou s přiměřenými teoretickými a praktickými zkušenostmi. Každá expertní zpráva musí být opatřena datem a podpisem experta. Přílohou každé expertní zprávy je stručná informace o vzdělání (včetně dalších forem vzdělávání) a o profesních zkušenostech. V každé expertní zprávě musí být vymezen vztah experta k žadateli o registraci přípravku.

## DÍL II

### **Analytické (fyzikálně chemické, biologické nebo mikrobiologické) zkoušení imunobiologických veterinárních přípravků**

Všechny předkládané zkušební postupy musí odpovídat stupni vědeckého poznání a musí být validované. Výsledky validací jsou součástí registrační dokumentace.



Veškeré zkušební postupy musí být popsány dostatečně podrobně tak, aby mohly být využity, pokud tak stanoví veterinární ústav, v kontrolních zkouškách prováděných kontrolní laboratoří. Dostatečně podrobně musí být dále uveden popis přístrojového vybavení nezbytného pro provádění zkoušek. Tento popis je popřípadě doplněn i schématem. Součástí registrační dokumentace je dále složení laboratorních reagensů (činidel), popřípadě s uvedením způsobu přípravy. V případě zkušebních postupů uvedených v Evropském lékopise nebo v Českém lékopise 1997 je možné nahradit popis zkušebních metod odkazem na příslušný lékopis.

#### **IIA : Kvalitativní a kvantitativní podrobnosti o složení přípravku**

1. Kvalitativní podrobnosti
2. Kvantitativní podrobnosti

#### **IIB : Popis způsobu výroby finálního přípravku**

#### **IIC : Výroba a kontrola vstupních surovin**

1. Výchozí materiály uvedené v lékopise
2. Výchozí suroviny neuvedené v lékopise
  - 2.1. Výchozí suroviny biologického původu
  - 2.2. Výchozí suroviny nebiologického původu

#### **IICa : Zvláštní opatření, která se týkají zamezení přenosu spongiformních encefalopatií zvířat**

#### **IID : Kontrolní zkoušky meziproductů**

#### **IIE : Kontrolní zkoušky finálního přípravku**

1. Obecné charakteristiky finálního přípravku
2. Identifikace a stanovení léčivých látek
3. Identifikace a stanovení adjuvans.
4. Identifikace a stanovení pomocných látek
5. Zkoušky bezpečnosti
6. Zkouška na sterilitu a na čistotu
7. Inaktivace
8. Zbytková vlhkost
9. Homogenita šarží

#### **IIF : Stabilitní studie**

### **DÍL III**

#### **Zkoušení bezpečnosti**

#### **IIIA : Úvod**

Zkoušky bezpečnosti musí prokázat možná nebezpečí, která může představovat podávání veterinárního imunobiologického přípravku a která se u zvířat mohou objevit při podávání tohoto přípravku za navrhovaných podmínek použití. Tato nebezpečí musí být hodnocena s ohledem na potenciální přínos přípravku.

#### **IIIB : Obecné požadavky**

1. Zkoušky bezpečnosti musí být prováděny u cílových druhů zvířat.
2. Pro účely provádění zkoušek se použije dávka, kterou pro používání přípravku navrhuje žadatel.

3. Pro účely provádění zkoušek se použije přípravek ze šarže, která byla vyrobena dle výrobního postupu popsaného v dokumentaci, která je předložena na základě žádosti o registraci přípravku.

### **IIIC : Laboratorní zkoušky**

1. Bezpečnost při jednorázovém podání
2. Bezpečnost při jednorázovém podání vyšší dávky
3. Bezpečnost po opakovaném podání jedné dávky
4. Sledování parametrů reprodukce
5. Sledování imunologického působení
6. Zvláštní požadavky na živé vakcíny
  - 6.1. Šíření vakcinačního kmene
  - 6.2. Rozšiřování ve vakcinovaném zvířeti
  - 6.3. Změna virulence atenuovaných vakcín
  - 6.4. Biologické vlastnosti vakcinačního kmene
  - 6.5. Rekombinace nebo výměna genomu kmenů
7. Studie reziduí
8. Interakce

### **IIID : Terénní studie**

### **IIIE : Ekotoxická**

## **DÍL IV**

### **Zkoušení účinnosti**

#### **IVA : Úvod**

Cílem zkoušek účinnosti, které jsou stanoveny v této části je prokázat nebo potvrdit účinnost veterinárního imunobiologického přípravku. Veškerá tvrzení, která žadatel navrhuje s ohledem na vlastnosti přípravku, účinky přípravku a jeho používání musí vycházet zcela z výsledků specifických zkoušek, které jsou dokumentovány v registrační dokumentaci.

#### **IVB : Obecné požadavky**

1. Volba vakcinačního kmene musí vycházet z epizootologických údajů.
2. Zkoušky účinnosti prováděné v laboratorních podmínkách musí být kontrolované zkoušky, včetně kontrolních zvířat, kterým nebyl přípravek podán. Zkoušky prováděné v laboratorních podmínkách musí být obecně podpořeny zkouškami prováděnými v terénu, včetně kontrolních zvířat, kterým nebyl přípravek podán. Veškeré zkoušky musí být popsány dostatečně podrobně, aby je bylo možné opakovat v kontrolních zkouškách, které jsou prováděny na základě požadavků stanovených veterinárním ústavem. Zkoušející musí prokázat validitu všech používaných zkušebních metod. Veškeré výsledky musí být prezentovány co možná nejpřesněji. V dokumentaci musí být uvedeny všechny získané výsledky bez ohledu na to, zda jsou příznivé či nepříznivé.
3. Musí být prokázáno, že přípravek je účinný pro všechny druhy a kategorie zvířat, kterým má být podáván a to při použití všech navrhovaných cest podání přípravku a při navrhovaném schématu podávání přípravku. Dostatečně musí být zhodnocen vliv přítomnosti pasivně získaných protilátek a protilátek získaných od matky na účinnost vakcíny. Veškerá tvrzení, která se týkají začátku a trvání ochrany musí být podložena údaji získanými v průběhu zkoušení.

4. Musí být prokázána účinnost každé složky polyvalentních a kombinovaných veterinárních imunobiologických přípravků. Pokud má být přípravek podáván v kombinaci s dalším veterinárním přípravkem, nebo ve stejnou dobu jako další veterinární přípravek, musí být prokázáno, že jsou tyto přípravky kompatibilní.
5. Pokud je přípravek součástí vakcinačního schématu, které navrhuje žadatel, musí být prokázána účinnost při primovakcinaci, účinnost dávky podané při revakcinaci, nebo příznivé působení přípravku v rámci vakcinačního schématu.
6. Dávka, která je v rámci zkoušek účinnosti použita představuje množství přípravku, které má být běžně používáno a které obsahuje minimální titr nebo potenci o jejíž registraci je žádáno.
7. Vzorky použité při zkoušení účinnosti musí být odebrány z šarže nebo šarží vyrobených postupem, který je popsán v registrační dokumentaci.
8. V případě diagnostických přípravků podávaných zvířatům musí žadatel stanovit, jak mají být interpretovány reakce na přípravek.

#### **IVC : Zkoušky prováděné v laboratoři**

#### **IVD : Zkoušky prováděné v terénu**

### **DÍL V**

Údaje a dokumenty, které se týkají zkoušení bezpečnosti a účinnosti imunobiologických veterinárních přípravků.

#### **VA : Úvod**

Jako každá vědecká práce, část registrační dokumentace týkající se studií bezpečnosti a účinnosti obsahuje úvod, kde je definován předmět a kde jsou uvedeny zkoušky, které byly provedeny v souladu s požadavky této vyhlášky, včetně shrnutí a s uvedením odkazů na publikovanou literaturu. V úvodu se rovněž uvedou důvody, proč nejsou v registrační dokumentaci uvedeny příslušné údaje o provedených zkouškách a hodnoceních.

#### **VB : Zkoušky prováděné v laboratoři**

O veškerých předkládaných laboratorních studiích se uvádí následující:

1. stručný obsah zkoušky,
2. název osoby, která studie provedla,
3. podrobný experimentální protokol, ve kterém se zejména uvede popis metod, použité přístroje, zařízení a materiál, podrobné údaje o druhu, plemeni, kategorii a kmeni použitých zvířat, původ zvířat, počet a označení zvířat, podmínky za kterých byla zvířata ustájena a krmena (krom jiného včetně údajů o tom zda jsou zvířata prostá specifikovaných patogenů, zda jsou prosta specifikovaných protilátek, o charakteru a množství doplňkových látek podávaných v krmivu), dávka, cesta podání, schéma podávání a údaje o datech podání, popis použitých statistických metod,
4. v případě kontrolní skupiny zvířat se uvede údaj o tom, 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) a to bez ohledu na to, jsou-li příznivé či nepříznivé; údaje musí být popsány dostatečně podrobně, aby umožnily provedení kritického hodnocení nezávislého na interpretaci autora; primární údaje se uvádí ve formě tabulek; na vysvětlenou a pro ilustraci mohou být výsledky doplněny reprodukcemi záznamů, mikrofotografiemi a podobně,

6. povaha, frekvence a trvání pozorovaných vedlejších účinků,
7. počet zvířat předčasně vyřazených z pokusů a zkoušení s uvedením důvodů, proč byla zvířata vyřazena,
8. statistické hodnocení výsledků, pokud ji příslušná zkouška vyžaduje a rozptyl dat,
9. výskyt a průběh interkurentních onemocnění,
10. všechny podrobnosti, které se týkají přípravků (s výjimkou zkoušeného přípravku), který musel být zvířatům podán v průběhu studie,
11. objektivní diskuse o získaných výsledcích, jejímž výsledkem jsou závěry týkající se bezpečnosti a účinnosti přípravku.

#### **VC : Zkoušky prováděné v terénu**

Údaje o zkouškách prováděných v terénu musí být tak podrobné, aby na jejich základě mohl být učiněn objektivní posudek. Tyto údaje obsahují následující :

1. shrnutí,
2. jméno, adresu, funkci a kvalifikaci pověřeného zkoušejícího,
3. místo a datum podávání, jméno a adresa majitele zvířat,
4. podrobnosti o protokolu zkoušení, s uvedením popisu metod, použitých přístrojů, zařízení a materiálů, podrobnosti o cestě podání, schématu podávání, dávce, podrobnosti o kategoriích zvířat, délce sledování, sérologické odpovědi a dalších sledováních prováděných na zvířatech po podání sledovaného přípravku,
5. v případě kontrolní skupiny zvířat se uvede údaj o tom, zda jim bylo podáváno placebo, nebo zda nebyla nijak ošetřována,
6. identifikace zvířat, kterým je přípravek podáván a zvířat z kontrolních skupin (podle podmínek kolektivní nebo individuální) s uvedením druhu, plemene nebo linie, věkové kategorie, hmotnosti, pohlaví, fyziologického stavu,
7. krátký popis způsobu chovu, výživy a krmení, včetně informace o povaze a množství doplňkových látek obsažených v krmivu,
8. veškeré údaje o provedených sledováních, činnostech a výsledcích (s uvedením průměrů a standardních odchylek); v případě, že zkoušky a měření se prováděla na individuálních zvířatech vyjádří se údaje individuálně,
9. veškerá sledování a výsledky studií, bez ohledu na skutečnost, zda jsou příznivé či nepříznivé, s vyčerpávajícím uvedením závěrů sledování a s uvedením výsledků objektivních zkoušek prováděných za účelem hodnocení přípravku; musí být specifikovány používané techniky a musí být provedeno hodnocení významu rozdílů v získaných výsledcích,
10. účinek na užitkovost zvířat (zejména snůšku vajec, produkci mléka, přírůstky, reprodukční parametry),
11. počet zvířat vyřazených předčasně ze zkoušek a zkoušení, s uvedením důvodů, proč byla zvířata předčasně vyřazena,
12. povaha, frekvence a trvání vedlejších účinků,
13. výskyt a průběh veškerých interkurentních onemocnění,
14. veškeré podrobnosti, které se týkají přípravků (s výjimkou zkoušeného přípravku), které byly podávány před nebo současně s podáním zkoušeného přípravku, nebo v průběhu období dalšího sledování zvířat, včetně údajů o všech pozorovaných interakcích,
15. objektivní diskusi o získaných výsledcích, která vede k závěrům stran bezpečnosti a účinnosti přípravku.

**VD : Obecné závěry**

**VE : Odkazy na literaturu**

## 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. Složení kvalitativní i kvantitativní

Uvádějí se pouze léčivé látky, a to za použití jejich mezinárodních nechráněných názvů; v případě, že tyto názvy nejsou stanoveny, se použijí generické názvy.

### 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. Indikace

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Uvádí se

4.2.1. 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,

4.2.2. nejvyšší denní dávka a nejvyšší dávka pro celou léčbu,

4.2.3. doporučení pro sledování plazmatických hladin léčiva či jiných ukazatelů jeho účinků.

#### 4.3. Kontraindikace

#### 4.4. Zvláštní upozornění

Uvádějí se

4.4.1. upozornění na nežádoucí účinky farmakodynamické skupiny, do které je daný přípravek řazen, nebo daného přípravku za běžného způsobu užití,

4.4.2. upozornění na nežádoucí účinky, ke kterým dochází ve zvláštních případech, zejména u starších osob a při ledvinném, jaterním nebo srdečním selhání,

4.4.3. popis způsobu použití přípravku u rizikových skupin pacientů,

4.4.4. postupy, jak předcházet nežádoucím účinkům,

4.4.5. zvláštní opatření, která musí učinit pacient či osoba, která s přípravkem zachází, jde-li o imunobiologický přípravek.

#### 4.5. Interakce

4.5.1. 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.

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

#### 4.6. Těhotenství a kojení

Uvádějí se

- 4.6.1. výsledky reprodukčních a fertilitních studií na zvířatech; jde-li o humánní přípravek, zkušenosti s léčivem u lidí a posouzení rizika v jednotlivých obdobích těhotenství,
- 4.6.2. možnost použití přípravku u těhotných žen a u žen ve fertlním věku,
- 4.6.3. 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.

#### 4.7. Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů

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

- 4.7.1. bezpečné nebo s nepravděpodobným ovlivněním,
- 4.7.2. s pravděpodobností mírného ovlivnění,
- 4.7.3. 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.

#### 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

- 5.1.1. farmakoterapeutická skupina,
- 5.1.2. mechanismus účinku, je-li znám,
- 5.1.3. farmakodynamické vlastnosti, pokud mají vztah k použití přípravku.

#### 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Uvádějí se

- 5.2.1. 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,
- 5.2.2. 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 důležité pro lékaře z hlediska bezpečnosti přípravku při po-užití ve schválených indikacích, 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 všech pomocných látek

Názvy pomocných látek se uvádějí za použití jejich mezinárodních nechráněných názvů, v případě, že tyto názvy nejsou stanoveny, se použijí generické názvy.

## 6.2. Inkompatibility

Uvádějí se

6.2.1. fyzikální nebo chemické inkompatibility, které přicházejí v úvahu při mísení přípravků nebo při současném podávání,

6.2.2. 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. Uchovávání

## 6.5. Druh obalu a velikost balení

## 6.6. Návod k použití

Uvádějí se

6.6.1. údaje o úpravě přípravku, jestliže přípravek není určen k přímému užití a je potřebné jej před podáním upravit,

6.6.2. speciální pokyny v případě zvláštního způsobu použití nebo druhu obalu,

6.6.3. nutnost použití speciálního zařízení k aplikaci přípravku,

6.6.4. další požadavky na radiofarmaka připravovaná v čase potřeby, včetně kontroly jakosti takové přípravy a popřípadě maximální doba uchovávání, po kterou bude jakýkoli meziprodukt nebo radiofarmakum připravené k použití odpovídat příslušným specifikacím.

## 7. Držitel rozhodnutí o registraci

Uvádí se firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, příjmení a místo trvalého pobytu, jde-li o fyzickou osobu.

## 8. Registrační číslo

## 9. Datum registrace a datum prodloužení registrace

## 10. Datum poslední 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 Českým lékopisem 1997 nebo Evropským 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,
- farmakodynamické vlastnosti – uvádí se farmakodynamická aktivita léčivé látky (-ek) včetně mechanismu účinku,
- farmakokinetické vlastnosti:

uvádí se informace důležité 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**

Uvádějí se

##### **5.1. Cílové druhy**

Uvádějí se druhy a kategorie zvířat.

##### **5.2. Indikace**

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 veterinárními přípravky a další formy interakce

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

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

#### 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 dávku 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

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°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,
- velikost 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. Držitel rozhodnutí o registraci

Uvádí se firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, příjmení a místo trvalého pobytu, jde-li o fyzickou osobu.

#### 6.6. 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. Další informace

7.1. Registrační číslo

7.2. Datum registrace a datum prodloužení registrace

7.3 Datum poslední revize textu

### Obsah a členění příbalové informace

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 názvem léčivé látky v případě, že přípravek obsahuje pouze 1 léčivou látku a název přípravku je smyšlený,
  - b) obsah léčivých látek a kvalitativní výčet pomocných látek,
  - c) léková forma a velikost balení,
  - d) farmakoterapeutická skupina nebo způsob účinku,
  - e) firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno a místo trvalého pobytu držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcu, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci,
  - f) indikace,
  - g) kontraindikace,
  - h) zvláštní upozornění zaměřené na bezpečné užití přípravku, zejména možnost ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje; u veterinárních přípravků upozornění na možnost ovlivnění chování zvířat,
  - 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,
  - k) způsob podání, v případě potřeby i cesta podání,
  - l) popis nežádoucích účinků, které se mohou objevit při schváleném používání přípravku, a v případě potřeby také opatření, která se při jejich výskytu provedou,
  - m) odkaz na údaj o ukončení použitelnosti uvedený na obalu a upozornění na zákaz používání přípravku po uplynutí doby použitelnosti,
  - n) způsob uchování,
  - o) datum poslední revize textu příbalové informace,
  - p) druh zvířete, pro který je přípravek určen, jde-li o veterinární přípravek,
  - r) zvláštní opatření pro likvidaci nepoužitého přípravku, případně odpadu, který pochází z tohoto přípravku, vyžaduje-li to potřeba omezit nepříznivé důsledky jeho působení na životní prostředí, jde-li o veterinární přípravek,
  - s) ochranné lhůty a rizika pro životní prostředí, jde-li o veterinární přípravky.
3. V příbalové informaci lze uvést symboly nebo piktogramy a jiné informace určené pro zdravotní osvětu; tyto údaje musí být v souladu se souhrnem údajů o přípravku a nesmí obsahovat prvky propagačního charakteru.
4. Údaje uvedené v příbalové informaci musí být čitelné a srozumitelné pacientovi nebo chovateli. Názvy léčivých látek se uvádějí mezinárodními nechráněnými názvy, v případě, že tyto názvy nejsou stanoveny, použijí se názvy generické; názvy pomocných látek se uvádějí v českém jazyce. Jestliže v příbalové informaci jsou uvedeny texty ve více jazycích, jejich obsah musí být shodný.

5. V případě homeopatických přípravků, u nichž nebyla zjištěna účinnost, je požadavek bodu 2 písmene d) splněn uvedením údaje „Homeopatikum“, požadavek bodu 2 písmene f) uvedením informace podle § 24 odst. 2 písm. b) zákona a požadavek bodu 2 písmene j) uvedením údaje „Používejte podle rady odborníka na homeopatii“ či jiným obdobným údajem shodného významu.

### Údaje uváděné na obalu přípravku

- I. Na vnějším obalu přípravku, popřípadě na vnitřním obalu, jestliže vnější obal neexistuje, se uvádějí následující údaje:
- a) název přípravku doplněný názvem léčivé látky v případě, že přípravek obsahuje pouze jednu léčivou látku a název přípravku je smyšlený,
  - b) obsah léčivých látek,
  - c) léková forma a velikost balení,
  - d) seznam pomocných látek s prokazatelnými účinky na organismus; 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 uchovávaný mimo dosah dětí,
  - g) zvláštní upozornění, zejména možnost ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, jestliže je to pro daný přípravek potřebné; u veterinárních přípravků upozornění na možnost ovlivnění chování zvířat,
  - h) údaj o ukončení použitelnosti,
  - i) způsob uchování,
  - 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,
  - k) firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno a místo trvalého pobytu držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, v případě veterinárních přípravků také stejné údaje o výrobcu, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci,
  - l) registrační číslo přípravku,
  - m) číslo šarže,
  - n) v případě výdeje bez lékařského předpisu návod k použití přípravku,
  - o) v případě, že jde o homeopatický přípravek označení „Homeopatikum“; jestliže nebyla u takového přípravku zjištěna účinnost, pak informace podle § 24 odst. 2 písm. b) zákona,
  - p) informace, že přípravek je určen k podání zvířatům s uvedením slov „Pouze pro zvířata“, jde-li o veterinární přípravky,
  - r) druh zvířete, pro který je přípravek určen, jde-li o veterinární přípravek,
  - s) ochranná lhůta, a to i v případě, že není žádná stanovena, jde-li o veterinární přípravky určené k podání zvířatům určeným k produkci potravin.
- II. Na vnitřním obalu se uvádějí údaje uvedené v bodě I.; výjimkou jsou
- a) blistry, 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 I., na kterých se uvádí

1. název přípravku, popřípadě také síla nebo cesta podání,
  2. způsob podání,
  3. údaj o ukončení použitelnosti,
  4. číslo šarže,
  5. velikost balení,
  6. slova „Pouze pro zvířata“, jde-li o veterinární přípravky.
- III. Na obalu lze uvést symboly nebo piktogramy a jiné informace určené pro zdravotní osvětu; tyto údaje musí být v souladu se souhrnem údajů o přípravku a nesmí obsahovat prvky propagačního charakteru. Na obalu lze rovněž uvést kód léčivého přípravku přidělený Státním ústavem pro kontrolu léčiv v rozhodnutí o registraci, který je elektronicky zpracovatelný.
- IV. Údaje uvedené na obalech musí být čitelné, srozumitelné a nesmazatelné. Názvy léčivých látek se uvádějí mezinárodními nechráněnými názvy; v případě, že tyto názvy nejsou stanoveny, použijí se názvy generické. Jestliže jsou na obalu uvedeny texty ve více jazycích, jejich obsah musí být shodný.



## **Obsah dokumentace předkládané s žádostí o registraci přípravku navrženého pro výdej bez lékařského předpisu**

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) zpráva o bezpečnosti přípravku podle přílohy č. 7, včetně zdůvodnění využitelnosti údajů, které byly získány za podmínek výdeje na lékařský předpis,
  - e) pravděpodobnost vzniku interakcí s jinými léčivými a potravinami 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. 3 a návrh údajů uváděných na obalu v rozsahu a členění uvedeném v příloze č. 4. 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. Požadavky uvedené v bodě 2 se vztahují na homeopatické přípravky přiměřeně.
7. V případě žádosti o zařazení přípravku mezi vyhrazená léčiva se tento požadavek samostatně zdůvodní, a to s využitím bodů 1 až 5 přiměřeně.

### Vymezení změn typu I

Mezi změny typu I se řadí následující změny; předpokladem zařazení mezi změny typu I je splnění podmínek uvedených u jednotlivých bodů

#### 1. změna týkající se povolení výroby

- a) změna jména výrobce přípravku, jestliže nezahrnuje změnu místa výroby,
- b) změna místa výroby přípravku, jestliže nezahrnuje změnu výrobního procesu ani specifikací a kontrolních metod,
- c) zrušení povolení výroby pro některé místo výroby;

#### 2. změna názvu přípravku, pokud název bude přijatelný z jazykového hlediska;

#### 3. změna jména nebo místa trvalého pobytu držitele rozhodnutí o registraci, je-li fyzickou osobou, či firmy nebo sídla, je-li právnickou osobou, jestliže nezahrnuje změnu totožnosti držitele rozhodnutí o registraci;

#### 4. záměna pomocné látky za srovnatelnou, jestliže

- a) nezahrnuje změny adjuvans u vakcín a změny pomocných látek biologického původu,
- b) funkční charakteristiky nové pomocné látky jsou stejné jako původní pomocné látky,
- c) disoluční profil přípravku v případě pevných lékových forem se nemění;

#### 5. změna, přidání nebo vypuštění barviva, jestliže

- a) funkční charakteristiky zůstávají stejné,
- b) disoluční profil přípravku v případě pevných lékových forem se nemění,
- c) případná úprava složení pomocných látek vzhledem k celkové hmotnosti přípravku je provedena na úkor pomocné látky, která je podstatnou součástí přípravku;

#### 6. změna, přidání nebo vypuštění aromatu, jestliže

- a) navržené aroma (čichové či chuťové korigens) je v souladu s požadavky zvláštního právního předpisu<sup>1)</sup>,
- b) případná úprava složení pomocných látek vzhledem k celkové hmotnosti přípravku je provedena na úkor pomocné látky, která je podstatnou součástí přípravku;

#### 7. změna hmotnosti potahu tablet nebo změna hmotnosti tobolek, jestliže se nemění disoluční profil přípravku;

#### 8. změna kvalitativního složení vnitřního obalu, jestliže

- a) nezahrnuje změnu provedenou u sterilního přípravku,
- b) navrhovaný obalový materiál je alespoň srovnatelný svými vlastnostmi s původně schváleným materiálem;

#### 9. vypuštění indikace, jestliže z údajů o farmakovigilanci či jakosti ani z nových předklinických studií nevyplývají pochybnosti o bezpečnosti používání přípravku;

#### 10. vypuštění cesty podání, jestliže z údajů o farmakovigilanci či jakosti ani z nových předklinických studií nevyplývají pochybnosti o bezpečnosti používání přípravku;

#### 10a. přidání nebo změna odměrného zařízení, jestliže velikost a přesnost navrženého odměrného zařízení je v souladu se schváleným dávkováním;

11. **změna výrobce léčivé látky**, jestliže specifikace, způsob výroby a kontrolní metody jsou zachovány tak, jak byly schváleny, nebo je pro léčivou látku předložen certifikát shody s články Evropského lékopisu;
- 11a. **změna jména výrobce léčivé látky**, jestliže nezahrnuje změnu totožnosti výrobce léčivé látky ani změnu místa výroby;
- 11b. **změna dodavatele meziprojektu užívaného k výrobě léčivé látky**, jestliže specifikace, způsob výroby a kontrolní metody jsou zachovány tak, jak byly schváleny;
12. **malá změna výrobního postupu léčivé látky**, jestliže
  - a) nedochází k nepříznivému ovlivnění specifikací,
  - b) nenastává změna fyzikálních vlastností léčivé látky,
  - c) nevznikají takové nové nečistoty ani nedochází k takové změně v profilu nečistot, které by vyžadovaly nové studie bezpečnosti;nebo jestliže je pro léčivou látku předložen certifikát shody s články Evropského lékopisu;
- 12a. **změna specifikace výchozí suroviny nebo meziprojektu používaných při výrobě léčivé látky**, jestliže zahrnuje pouze zpřísnění limitů nebo přidání nových zkoušek a limitů.
13. **změna velikosti šarže léčivé látky**, jestliže výsledky analýz šarží prokazují, že změnou není ovlivněna konzistence výroby ani fyzikální vlastnosti léčivé látky.
14. **změna specifikace léčivé látky**, jestliže zahrnuje pouze zpřísnění limitů nebo přidání nových zkoušek a limitů;
15. **malá změna výrobního postupu přípravku**, jestliže
  - a) nedochází k nepříznivému ovlivnění specifikací přípravku,
  - b) nový postup vede k totožnému přípravku ve všech aspektech jakosti, bezpečnosti a účinnosti;
- 15a. **změna kontrol v průběhu výrobního procesu přípravku**, jestliže zahrnuje pouze zpřísnění limitů nebo přidání nových zkoušek a limitů;
16. **změna velikosti šarže přípravku**, jestliže není ovlivněna konzistence výroby;
17. **změna specifikace přípravku**, jestliže zahrnuje pouze zpřísnění limitů nebo přidání nových zkoušek a limitů;
18. **změna ve výrobním postupu v lékopise neuvedené pomocné látky, který byl popsán v původní dokumentaci**, jestliže
  - a) nedochází k nepříznivému ovlivnění specifikací,
  - b) nevznikají takové nové nečistoty ani nedochází k takové změně v profilu nečistot, které by vyžadovaly nové studie bezpečnosti,
  - c) nenastává změna fyzikálně-chemických vlastností pomocné látky;
19. **změna specifikace pomocné látky**, jestliže
  - a) nezahrnuje změny týkající se adjuvans u vakcín,
  - b) zahrnuje pouze zpřísnění limitů nebo přidání nových zkoušek a limitů;
20. **rozšíření doby použitelnosti přípravku tak, jak bylo předpokládáno při registraci**, jestliže
  - a) stabilitní studie jsou prováděny podle schválené registrační dokumentace a prokazují, že přípravek stále vyhovuje schválené specifikaci platné během doby jeho použitelnosti,
  - b) doba použitelnosti přípravku je maximálně 5 let;

- 20a. rozšíření doby použitelnosti nebo doby reatestace léčivé látky**, jestliže stabilitní studie jsou prováděny podle schválené registrační dokumentace a prokazují, že léčivá látka stále vyhovuje schválené specifikaci platné během doby její použitelnosti,
- 21. změna doby použitelnosti přípravku po prvním otevření**, jestliže stabilitní studie prokazují, že přípravek stále vyhovuje schválené specifikaci platné během doby jeho použitelnosti po prvním otevření;
- 22. změna doby použitelnosti přípravku po naředění či rozpuštění**, jestliže stabilitní studie prokazují, že naředený či rozpuštěný přípravek stále vyhovuje schválené specifikaci platné během doby jeho použitelnosti po naředění či rozpuštění;
- 23. změna způsobu uchovávání**, jestliže stabilitní studie jsou prováděny podle schválené registrační dokumentace a prokazují, že přípravek stále vyhovuje schválené specifikaci platné během doby jeho použitelnosti;
- 24. změna kontrolních metod pro léčivou látku**, jestliže výsledky validace prokazují, že nové kontrolní metody jsou alespoň srovnatelné s původními metodami;
- 24a. změna kontrolních metod pro výchozí surovinu nebo meziprodukt používané k výrobě léčivé látky**, jestliže
- výsledky validace prokazují, že nové kontrolní metody jsou alespoň srovnatelné s původními metodami,
  - nedochází k nepříznivému ovlivnění specifikací;
- 25. změna kontrolních metod pro přípravek**, jestliže
- nedochází k nepříznivému ovlivnění specifikací přípravku,
  - výsledky validace prokazují, že nové kontrolní metody jsou alespoň srovnatelné s původními metodami;
- 26. změny ve smyslu souladu s doplňky lékopisu**, jestliže zahrnuje pouze začlenění nových opatření doplňku lékopisu; v případě, že je v dokumentaci uveden odkaz na platný lékopis a nová opatření jsou začleněna do 6 měsíců od přijetí příslušného doplňku, není nutno žádat o změnu v registraci;
- 27. změna kontrolních metod pro v lékopise neuvedenou pomocnou látku**, jestliže výsledky validace prokazují, že nové kontrolní metody jsou alespoň srovnatelné s původními metodami;
- 28. změna kontrolních metod pro vnitřní obal**, jestliže výsledky validace prokazují, že nové kontrolní metody jsou alespoň srovnatelné s původními metodami;
- 29. změna kontrolních metod pro aplikátor**, jestliže výsledky validace prokazují, že nové kontrolní metody jsou alespoň srovnatelné s původními metodami;
- 30. změna velikosti balení**, jestliže
- nedochází ke změně specifikací přípravku,
  - nová velikost balení odpovídá dávkování a době používání podle schváleného souhrnu údajů o přípravku,
  - změna se nevztahuje k parenterálnímu přípravku,
  - změna není provázena změnou materiálu vnitřního obalu;
- 31. změna tvaru kontejneru**, jestliže
- nedochází ke změně jakosti či stability přípravku ve změněném kontejneru,
  - nemění se interakce mezi přípravkem a kontejnerem,
  - změna se netýká základní složky obalového materiálu, která ovlivňuje použití přípravku;

- 32. změna potisku, zaoblení nebo značek na tabletách (s výjimkou půlicí rýhy), změna potisku tobolek, včetně přidání nebo změny inkoustu použitého pro označení, jestliže nové označení nezpůsobí zaměnitelnost s jinými tabletami nebo tobočkami;**
- 33. změna rozměrů tablet, tobolek, čípků, poševních kuliček, jestliže**
- nedochází ke změně kvantitativního složení a průměrné hmotnosti,
  - disoluční profil přípravku se nemění;
- 34. změna výrobního procesu nebilkovinné složky vzhledem k následnému začlenění biotechnologického výrobního kroku**
- změna výrobního procesu pro složky, která je v souladu s lékopisným článkem a je ověřena certifikátem shody s články Evropského lékopisu, a to pouze taková změna, při které se nemění specifikace, fyzikálně-chemické vlastnosti ani charakteristiky složky,
  - změna výrobního procesu pro složky, která má za následek vznik nečistot nekontrolovaných v lékopisném článku a vyžaduje nové zkoušky na čistotu; je třeba uvést tyto nečistoty a popsat vhodné kontrolní metody, doplňující zkoušky by měly být uvedeny v certifikátu shody s články Evropského lékopisu; a to pouze taková změna, při které se nemění specifikace, fyzikálně-chemické vlastnosti ani charakteristiky složky;
- 35. změna potisku obalu, jestliže není spojena se změnou souhrnu údajů o přípravku;**
- 36. změna v příbalové informaci, jestliže není spojena se změnou souhrnu údajů o přípravku;**
- 37. zařazení přípravku mezi vyhrazená léčiva (§ 25 odst. 9 zákona).**

### Obsah a členění zprávy o bezpečnosti 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.

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. Zpráva obsahuje
  - 2.1. úvod, stručně charakterizující přípravek a uvádějící návaznost 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;
  - 2.2. údaje o stavu registrace přípravku mimo území České republiky, včetně uvedení data udělení či prodloužení registrace, názvu přípravku v jiných státech a rozdílů v indikacích nebo cílových skupinách pacientů schválených zahraničními kontrolními úřady, uvedou se případné důvody, proč registrace nebyla v zahraničí udělena, včetně případů, kdy žádost byla v průběhu řízení o registraci vzata žadatelem zpět z důvodů souvisejících s bezpečností či účinností, dále se uvedou data uvedení do oběhu v zahraničí;
  - 2.3. přehled opatření přijatých mimo území České republiky z bezpečnostních důvodů, kdy k nim došlo, a jejich zdůvodnění, zejména zrušení, pozastavení či neprodloužení platnosti registrace, zpřísnění podmínek výdeje, pozastavení klinického hodnocení, změny dávkování, indikací, cílových skupin pacientů či lékové formy;
  - 2.4. referenční informace držitele rozhodnutí o registraci o přípravku a o bezpečnosti přípravku, které byly platné na počátku sledovaného období a změny v těchto informacích provedené ve sledovaném období; v případě, že mezi aktualizovanou referenční informací držitele rozhodnutí o registraci o bezpečnosti přípravku a platným souhrnem údajů o přípravku existují významné rozdíly, tyto rozdíly se zdůvodní;
  - 2.5. údaje o spotřebě přípravku umožňující určit rozsah používání přípravku;
  - 2.6. údaje o závažných a neočekávaných nežádoucích účincích oznámených držiteli rozhodnutí o registraci, zaznamenaných podle hlášení zdravotnických pracovníků, případně pacientů či jiných osob, zaznamenané v průběhu klinických hodnocení, zveřejněné v odborné literatuře, zachycené kontrolními úřady a získané z dalších zdrojů;
  - 2.7. nové poznatky o bezpečnosti přípravku z toxikologických, předklinických či klinických studií a informace o nových, plánovaných a probíhajících studiích s uvedením jejich cíle;
  - 2.8. 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 případné nové závažné informace získané po datu, ke kterému je zpráva vypracována;

- 2.9. celkové 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, v případě veterinárních přípravků v období gravidity, laktace, popřípadě snášky,
  - 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, v případě veterinárních přípravků u rizikových kategorií zvířat,
  - 2.9.10. nové informace o účincích při dlouhodobém podávání,
  - 2.9.11. v případě veterinárního přípravku nežádoucí účinky, které se v souvislosti s použitím takového přípravku vyskytly u lidí;
- 2.10. závěrečné zhodnocení, které údaje o bezpečnosti z poregistračního použití přípravku neodpovídají údajům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku a zda je třeba přistoupit k nějakým opatřením a k jakým;
- 2.11. jde-li o veterinární přípravky, přehled nových poznatků o reziduích v organismu a živočišných produktech hospodářských zvířat a nově stanovené ochranné lhůty.



Vydává a tiskne: Tiskárna Ministerstva vnitra, p. o., Bartůňkova 4, pošt. schr. 10, 149 01 Praha 415, telefon (02) 792 70 11, fax (02) 795 26 03 – Redakce: Ministerstvo vnitra, Nad Štolou 3, pošt. schr. 21/SB, 170 34 Praha 7-Holešovice, telefon: (02) 614 32341 a 614 33502, fax (02) 614 33502 – Administrace: písemné objednávky předplatného, změny adres a počtu odebíraných výtisků – MORAVIAPRESS, a. s., U Póny 3061, 690 02 Břeclav, telefon 0627/305 161, fax: 0627/321 417. Objednávky ve Slovenské republice přijímá a titul distribuuje Magnet-Press Slovakia, s. r. o., Teslova 12, 821 02 Bratislava, tel./fax: 00421 7 525 46 28, 525 45 59. Roční předplatné se stanovuje za dodávku kompletního ročníku včetně rejstříku a je od předplatitelů vybíráno formou záloh ve výši oznámené ve Sbírce zákonů. Závěrečné vyúčtování se provádí po dodání kompletního ročníku na základě počtu skutečně vydaných částek (první záloha na rok 2000 činí 2000,- Kč) – Vychází podle potřeby – Distribuce: celoroční předplatné i objednávky jednotlivých částek – MORAVIAPRESS, a. s., U Póny 3061, 690 02 Břeclav, telefon: 0627/305 179, 305 153, fax: 0627/321 417. Internetová prodejna: www.sbirkyzakonu.cz – Drobný prodej – Benešov: HAAGER – Potřeby školní a kancelářské, Masarykovo nám. 101; Bohumín: ŽDB, a. s., technická knihovna, Bezručova 300; Brno: Vyšehrad, s. r. o., Kapucinské nám. 11, Knihkupectví M. Ženíška, Květinářská 1, M.C.DES, Cejl 76, SEVT, a. s., Česká 14; České Budějovice: PROSPEKTRUM, Kněžská 18, SEVT, a. s., Česká 3; Hradec Králové: TECHNOR, Hořícká 405; Cheb: EFREX, s. r. o., Karlova 31; Chomutov: DDD Knihkupectví – Antikvariát, Ruská 85; Kadaň: Knihařství – Příbíková, J. Švermy 14; Kladno: eL VaN, Ke Stadionu 1953; Klatovy: Krameriovo knihkupectví, Klatovy 169/I.; Liberec: Podještědské knihkupectví, Moskevská 28; Most: Knihkupectví Šeříková, Ilona Růžičková, Šeříková 529/1057; Napajedla: Ing. Miroslav Kučeřík, Svatoplukova 1282; Olomouc: BONUM, Ostružnická 10, Týcho, Ostružnická 3; Ostrava: LIBREX, Nádražní 14, Profesio, Hollarova 14, SEVT, a. s., Nádražní 29; Pardubice: LEJHANEC, s. r. o., Sladkovského 414, PROSPEKTRUM, nám. Republiky 1400 (objekt GRAND); Plzeň: ADMINA, Úslavská 2, EDICUM, Vojanova 45, Technické normy, Lábkova pav. č. 5; Praha 1: Dům učebnic a knih Černá Labuť, Na Poříčí 25, FIŠER-KLEMENTINUM, Karlova 1, KANT CZ, s. r. o., Hybernská 5, LINDE Praha, a. s., Opletalova 35, Moraviapress, a. s., Na Florenci 7-9, tel.: 02/232 07 66, PROSPEKTRUM, Na Poříčí 7; Praha 2: ANAG – sdružení, Ing. Jiří Vítek, nám. Míru 9, Národní dům; NEWSLETTER PRAHA, Šafaříkova 11; Praha 4: PROSPEKTRUM, Nákupní centrum Budějovická, Olbrachtova 64, SEVT, a. s., Jihlavská 405; Praha 5: SEVT, a. s., E. Peškové 14; Praha 6: PPP – Staňková Isabela, Puškinovo nám. 17; Praha 8: JASIPA, Zenklova 60; Praha 10: Abonentní tiskový servis, Hájek 40, Uhřetěves, BMSS START, areál VÚ JAWA, V Korytech 20; Přerov: Knihkupectví EM-ZET, Bartošova 9; Sokolov: KAMA, Kalousek Milan, K. H. Borovského 22; Šumperk: Knihkupectví D-G, Hlavní tř. 23; Tábor: Milada Šimonová – EMU, Budějovická 928; Teplice: L + N knihkupectví, Kapelní 4; Trutnov: Galerie ALFA, Bulharská 58; Ústí nad Labem: Severočeská distribuční, s. r. o., Havířská 327, tel.: 047/560 38 66, fax: 047/560 38 77; Zábřeh: Knihkupectví PÁTKA, Žižkova 45; Žatec: Prodejna U Pivovaru, Žižkovo nám. 76. Distribuční podmínky předplatného: jednotlivé částky jsou expedovány neprodleně po dodání z tiskárny. Objednávky nového předplatného jsou vyřizovány do 15 dnů a pravidelné dodávky jsou zahajovány od nejbližší částky po ověření úhrady předplatného nebo jeho zálohy. Částky vyšlé v době od zaevidování předplatného do jeho úhrady jsou doposílány jednorázově. Změny adres a počtu odebíraných výtisků jsou prováděny do 15 dnů. Reklamacce: informace na tel. čísle 0627/305 168. 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.