

## 228/2008 Sb.

### VYHLÁŠKA

Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství

ze dne 23. června 2008

o registraci léčivých přípravků

ve znění vyhlášek č. 13/2010 Sb. a č. 171/2010 Sb.

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

## § 1

### Úvodní ustanovení

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

(2) Pro účely této vyhlášky se rozumí

- a) vakcínami, toxiny a séry, ze kterých se sestávají humánní imunologické léčivé přípravky podle § 2 odst. 2 písm. c) zákona o léčivech:
  - 1. vakcíny používané k aktivní imunizaci, jako vakcíny proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli, proti přenosné dětské obrně, virové hepatitidě A, virové hepatitidě B, choleře, tuberkulóze (BCG), proti neštovicím,
  - 2. přípravky používané k pasivní imunizaci, jako difterický antitoxin, globulin proti neštovicím, antilymfocytární globulin,
  - 3. přípravky používané k ověření stavu imunity, zejména tuberkulin a tuberkulin PPD, toxiny pro Schickův test a Dickův test, brucellin,
- b) alergenovým přípravkem jakýkoli humánní přípravek, který je určený ke zjištění nebo vyvolání specifické získané změny imunitní odpovědi na alergizující agens,
- c) novou léčivou látkou léčivá látka, která je:
  - 1. chemické nebo biologické povahy nebo má povahu radiofarmaka a není dosud obsažena v žádném přípravku registrovaném v rámci Evropských společenství (dále jen "Společenství"),

2. izomerem, směsí izomerů, komplex, derivát nebo sůl chemické látky mající odlišné vlastnosti s ohledem na bezpečnost a účinnost dané chemické látky obsažené v přípravku již registrovaném v rámci Společenství,
  3. biologickou látkou, mající odlišnou molekulární strukturu, původ zdroje suroviny nebo způsob výroby od biologické látky obsažené v přípravku již registrovaném v rámci Společenství, nebo
  4. povahy radiofarmaka, a je radionuklidem nebo nosičem dosud neobsaženým v žádném přípravku již registrovaném v rámci Společenství nebo jde o mechanismus včlenění radionuklidu do molekuly, který dosud nebyl použit v žádném přípravku registrovaném v rámci Společenství,
- d) biologickou látkou látka, která je vyrobena nebo extrahována z biologického zdroje a k jejíž charakterizaci a stanovení jakosti je nutná kombinace fyzikálních, chemických a biologických zkoušek a údajů o výrobním procesu a jeho kontrole,
- e) biologickým léčivým přípravkem přípravek, jehož léčivou látkou je biologická látka; v důsledku toho se za biologické léčivé přípravky především považují imunologické léčivé přípravky, krevní deriváty, léčivé přípravky spadající do oblasti působnosti stanovené předpisem Společenství upravujícím postupy Společenství pro registraci a dozor nad léčivými přípravky 2) a přípravky pro moderní terapii vymezené v části IV přílohy č. 1 této vyhlášky,
- f) systémem řízení rizik systém farmakovigilančních aktivit a zásahů vytvořených k aktivní identifikaci, charakterizaci a prevenci nebo minimalizaci rizik spojených s používáním léčivých přípravků, zahrnující komunikaci rizik a hodnocení účinnosti opatření k minimalizaci rizika; systém řízení rizik popisuje plán pro řízení rizik nebo aktualizovaný plán pro řízení rizik.

-----  
1) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES ze dne 27. ledna 2003, kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, vyšetření, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek a kterou se mění směrnice 2001/83/ES.

Směrnice Komise 2003/63/ES ze dne 25. června 2003, kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/24/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o tradiční rostlinné léčivé přípravky.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/27/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/28/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků.

Směrnice Komise 2009/9/ES ze dne 10. února 2009, kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků.

Směrnice Komise 2006/130/ES ze dne 11. prosince 2006, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES, pokud jde o stanovení kritérií pro vyjmutí některých veterinárních léčivých přípravků pro zvířata určená k produkci potravin z požadavku na výdej na veterinární předpis.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/35/ES ze dne 23. dubna 2009 o barvivech, která mohou být přidávána do léčivých přípravků.

Směrnice Komise 2009/120/ES ze dne 14. září 2009, kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o léčivé přípravky pro moderní terapii.

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

## § 2

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

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

- a) obchodní firma a sídlo předkladatele, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání, jde-li o fyzickou osobu,
- b) zdůvodnění léčebného programu; odůvodnění skutečnosti, že předmětem léčebného programu je léčba, prevence nebo stanovení diagnózy vzácného onemocnění nebo jde o jinou mimořádnou potřebu a jedná se o stavy závažně ohrožující lidské zdraví; za stav závažně ohrožující lidské zdraví je považován stav, který může zapříčinit smrt, ohrozit život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, může mít za následek trvalé nebo významné poškození zdraví nebo omezení schopností; uvedou se jiné postupy léčby, prevence nebo diagnózy připadající v daném případě v úvahu,
- c) název humánního přípravku, který má být použit v léčebném programu, včetně uvedení obsahu léčivých látek, velikosti a počtu balení a informace, zda humánní přípravek je registrován v zahraničí; pokud je v zahraničí registrován, uvede se země, rok registrace, držitel rozhodnutí o registraci a registrační číslo,
- d) farmaceutické údaje o použitém humánním přípravku v rozsahu odpovídajícím stavu registrace; v případě humánních přípravků registrovaných v některém státě Společenství nebo státě, s nímž byla uzavřena mezinárodní dohoda 3), se farmaceutické údaje nepředkládají, je-li současně obsahem návrhu léčebného programu souhrn údajů o přípravku podle písmene f); v ostatních případech se předkládají farmaceutické údaje v rozsahu odpovídajícím žádosti o povolení nebo ohlášení klinického hodnocení podle jiného právního předpisu 4); nebo je možné tyto údaje nahradit dokladem o kontrolách jakosti podle § 62 odst. 1 zákona o léčivech,
- e) doklad o tom, že výrobce zajistí humánní přípravek pro léčebný program, pokud předkladatelem léčebného programu není výrobce humánního přípravku,
- f) předklinické a klinické údaje o humánním přípravku v rozsahu odpovídajícím souboru informací pro zkoušejícího předkládané při žádosti o povolení klinického hodnocení 4); v případě humánních přípravků registrovaných v zahraničí lze tyto údaje nahradit textem souhrnu údajů o přípravku odpovídajícím textu schválenému příslušným orgánem státu, ve kterém je humánní přípravek registrován,
- g) plán léčebného programu vymezující cílovou skupinu osob, indikace, omezení pro zařazení do programu, způsob použití humánního přípravku včetně dávkování, dobu trvání léčebného programu,
- h) způsob distribuce a identifikační údaje 5) osoby zajišťující distribuci humánního přípravku; těmito údaji jsou obchodní firma a sídlo této osoby, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání této osoby, jde-li o fyzickou osobu; pokud předkladatelem léčebného programu není distributor, předloží se doklad o tom, že distributor je informován a souhlasí se zajištěním distribuce v rámci léčebného programu,
- i) způsob výdeje daného humánního přípravku,
- j) způsob monitorování a vyhodnocování bezpečnosti a účinnosti humánního přípravku,
- k) informace pro pacienta v českém jazyce odpovídající přiměřeně informacím určeným subjektům klinického hodnocení, popřípadě příbalové informaci humánního přípravku,

- l) identifikační údaje 5) osoby zajišťující kontrolu průběhu léčebného programu a údaje o intervalech provádění kontroly a způsobu její dokumentace,
- m) informace, zda zahájení léčebného programu je považováno za neodkladné,
- n) doklad o provedení náhrady výdajů posouzení žádosti.

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

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

- (3) O léčebném programu, ke kterému byl vydán souhlas, se zveřejňují tyto údaje:
- a) název humánního přípravku, jeho léková forma, kvalitativní a kvantitativní obsah léčivých látek v humánním přípravku, velikost balení, výrobce, popřípadě držitel rozhodnutí o registraci v jiné zemi, distributor nebo osoba dovážející humánní přípravek ze třetích zemí,
  - b) jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání předkladatele, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firma a sídlo, jde-li o právnickou osobu,
  - c) cíl léčebného programu a doba platnosti souhlasu.

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

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

5) *§ 19 až 19b občanského zákoníku.*

*§ 8 až 12 obchodního zákoníku.*

## § 3

### Údaje a dokumentace k žádostem

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

Ústavu.

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

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

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

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

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

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

- a) žádosti o registraci nebo žádosti o změnu v označení na obalu přípravku, ve kterých žadatel vyjádří zájem o uvádění údajů na obalu v jiném než českém jazyce, jde o přípravek, jehož výdej je rozhodnutím o registraci vázán na lékařský předpis, a
  1. přípravek je určen k léčbě závažných onemocnění a k použití při poskytování zdravotní péče pod dohledem lékaře, včetně léčby pacienta i mimo zdravotnické zařízení, jde-li o humánní přípravek,
  2. z četnosti výskytu onemocnění lze odvodit, že počet balení dodávaných do oběhu nepřesáhne 5 000 kusů za rok, jde-li o humánní přípravek,
  3. dostupnost přípravku v České republice je významná s ohledem na ochranu zdraví zvířat, zdraví veřejnosti, ochranu životního prostředí nebo zajištění pohody zvířat, jde-li o veterinární přípravek uváděný do oběhu v množství nepřesahujícím 1 000 balení za rok,
  4. návrh označení na vnějším obalu žadatel předloží v anglickém, německém nebo slovenském jazyce a
  5. není registrován nebo není uváděn do oběhu ekvivalentní přípravek s obalem označeným v českém jazyce,
  6. na vnějším obalu, popřípadě na vnitřním obalu, jestliže vnější obal neexistuje, je vhodným způsobem doplněno registrační číslo v České republice a v podobě čárového kódu evropský zbožíový kód EAN (dále jen "evropský kód"), jde-li o humánní přípravek; v případě veterinárních přípravků lze evropský kód na obalu uvést,
- b) žádosti o umožnění uvedení jednotlivých šarží přípravku do oběhu, jsou-li údaje uvedené na obalu v jiném než českém jazyce, pokud
  1. jde o přípravek, jehož výdej je rozhodnutím o registraci vázán na lékařský předpis,

2. není registrován a uváděn do oběhu ekvivalentní přípravek s obalem označeným v českém jazyce,
3. počet balení šarže přípravku odpovídá potřebě řešení okamžitého nedostatku přípravku, jehož označení na obalu je v českém jazyce,
4. nedostupnost přípravku by v případě humánního přípravku měla bezprostředně závažné důsledky pro veřejné zdraví nebo v případě veterinárního přípravku pro zdraví a pohodu zvířat, veřejné zdraví nebo pro životní prostředí,
5. šarže přípravku byla propuštěna na trh ve státě Společenství,
6. označení na obalu je provedeno latinkou a základní údaje, za které se považují název přípravku, síla, léčivá forma, léčivá látka, držitel rozhodnutí o registraci, způsob uchovávání a doba použitelnosti, odpovídají podmínkám registrace v České republice a lze je z textu v cizím jazyce odvodit,
7. každé balení je opatřeno schválenou příbalovou informací v českém jazyce, dodávanou spolu s každým jednotlivým balením přípravku. Pokud ve výjimečných případech tato informace nebude vložena do vnějšího obalu, musí být neoddtělitelně zevně připevněna, nebo musí být, jde-li o humánní přípravek, jinak zajištěno, že příslušnou informaci obdrží pacient,
8. na vnějším obalu, popřípadě na vnitřním obalu, jestliže vnější obal neexistuje, jsou vhodným způsobem, například prostřednictvím dotisku nebo samolepky doplněny v podobě čárového kódu evropský kód, odlišný od zbožívého kódu platného pro schválený obal přípravku a registrační číslo přípravku v České republice, jde-li o humánní přípravek; v případě veterinárních přípravků lze evropský kód na obalu uvést a
9. grafická úprava obalu je obdobou úpravy obalu uváděného na trh v České republice.

(7) Splnění podmínek podle odstavce 6 písm. a) bodů 2 a 3 dokládá žadatel o registraci nebo o změnu registrace rozvahou o předpokládané roční spotřebě, u registrovaných přípravků spotřebou za předchozí roky. V případě následné spotřeby vyšší než 5 000 kusů balení za rok, jde-li o humánní přípravek, nebo 1 000 kusů balení za rok, jde-li o veterinární přípravek, předloží držitel rozhodnutí o registraci žádost o změnu registrace za účelem označení na obalu v českém jazyce. Změny registrace podle odstavce 6 se považují za změny v označení na obalu přípravku nesouvisející se souhrnem údajů o přípravku podle § 35 odst. 12 zákona o léčivech. Splnění podmínek podle odstavce 6 písm. a) bodů 1, 4 a 5 a podle odstavce 6 písm. b) doloží žadatel v žádosti a jejích přílohách.

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

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

---

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

## Žádosti o registraci přípravku

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

- a) žádost, která je doložena dokumentací v celém rozsahu požadavků podle § 26 odst. 5 zákona o léčivech a příloh č. 1 až 5 této vyhlášky (dále jen "samostatná žádost"); do tohoto typu žádostí patří i žádosti o registraci další lékové formy, další síly nebo další cesty podání přípravku již registrovaného na základě samostatné žádosti, případně další žádosti o registraci, je-li žádáno o změnu podle § 8 odst. 9 významně měnící existující registraci přípravku registrovaného na základě samostatné žádosti; samostatnou žádostí je i žádost o registraci přípravku založená na dobře zavedeném léčebném použití léčivých látek v přípravku obsažených podle § 27 odst. 7 zákona o léčivech (dále jen "literární žádost") a žádost o registraci se souhlasem držitele rozhodnutí o registraci s využitím farmaceutických, předklinických a klinických údajů již registrovaného přípravku podle § 27 odst. 9 zákona o léčivech (dále jen "žádost se souhlasem držitele"),
- b) žádost o registraci přípravku obsahujícího léčivé látky, které jsou složkami registrovaných přípravků, ale které dosud nebyly ve Společenství v kombinaci použity pro léčebné účely, v souladu s § 27 odst. 8 (dále jen "žádost o fixní kombinaci"),
- c) žádost s využitím odkazu na výsledky farmakologických a toxikologických zkoušek, výsledky klinických hodnocení a v případě veterinárního přípravku dále zkoušek bezpečnosti reziduí již předložené v rámci jiného registračního řízení jiným držitelem rozhodnutí o registraci
  1. v souladu s § 27 odst. 1 zákona o léčivech za předpokladu, že jde o generika podle § 25 odst. 4 písm. b) zákona o léčivech, nebo
  2. v souladu s § 27 odst. 4 zákona o léčivech, pokud přípravek neodpovídá vymezení generika podle § 25 odst. 4 písm. b) zákona o léčivech nebo pokud nelze bioekvivalenci prokázat studiiemi biologické dostupnosti nebo v případě změn léčivé látky nebo léčivých látek, léčebných indikací, síly, lékové formy nebo cesty podání ve srovnání s referenčním léčivým přípravkem, nebo
  3. v souladu s § 27 odst. 5 zákona o léčivech za předpokladu, že jde o podobný biologický přípravek; v případě této žádosti musí lhůta 8 let, popřípadě 6 let podle § 27 odst. 1 zákona o léčivech a, jde-li o veterinární přípravek, dále případně 13 let stanovená v § 27 odst. 1 zákona o léčivech uplynout nejpozději ke dni podání žádosti,
- d) žádost o zjednodušený postup registrace homeopatického přípravku, v rámci kterého se nevyžaduje důkaz léčebné účinnosti (dále jen "žádost o zjednodušenou registraci homeopatického přípravku") podle § 28 nebo 29 zákona o léčivech; tuto žádost lze podat pouze pro přípravky, u nichž dostatečný stupeň ředění zajišťuje bezpečnost přípravku; přípravek nesmí obsahovat více než 1 díl matečné tinktury v 10 000 dílech anebo, jde-li o humánní přípravek, více než jednu setinu nejnižší dávky používané v alopaii s ohledem na léčivé látky, jejichž přítomnost v alopatickém přípravku má za následek nezbytnost předložení lékařského předpisu; homeopatický přípravek může obsahovat více složek,
- e) žádost o registraci tradičního rostlinného léčivého přípravku podle § 30 zákona o léčivech.

## Dokumentace předkládaná s žádostí o registraci humánních přípravků

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

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

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

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

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

(6) V případě podobných biologických léčivých přípravků, které nesplňují podmínky vymezení generika podle § 25 odst. 4 písm. b) zákona o léčivech, například kvůli rozdílům v surovinách nebo rozdílům v postupech výroby takového biologického léčivého přípravku a referenčního biologického léčivého přípravku, musí být předloženy výsledky příslušných předklinických zkoušek nebo klinických hodnocení týkající se těchto podmínek. Druh a množství doplňujících údajů, které je třeba předložit, musí být v souladu s příslušnými kritérii stanovenými jiným právním předpisem 4) a souvisejícími pokyny Evropské komise (dále jen "Komise"), Evropské lékové agentury (dále jen "agentura") a upřesňujícími

pokyny Ústavu. Pokud je vhodný referenční přípravek registrován v České republice, nelze se odkazovat na přípravek registrovaný v jiném členském státě. Evropský referenční přípravek se využije pouze v případě, že vhodný referenční přípravek není nebo nebyl registrován v České republice. Uvede se informace o zemi původu evropského referenčního přípravku a o tom, ve kterých zúčastněných státech je aplikován.

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

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

---

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

## § 6

(1) Zařadit mezi vyhrazené humánní přípravky lze

- a) léčivé čaje a léčivé čajové směsi s výjimkou léčivých čajů a léčivých čajových směsí obsahujících silně nebo velmi silně účinnou látku,
- b) multivitaminové humánní přípravky, pokud jejich doporučená denní dávka neobsahuje více než 3 333 jednotek vitamínu A nebo více než 400 jednotek vitamínu D; součástí takových humánních přípravků mohou být i minerální látky,
- c) adsorpční anti-diarrhoika obsahující aktivní uhlí, pokud jedno balení humánního přípravku obsahuje nejvíce 20 jednotek lékové formy,
- d) antiemetika obsahující teoklan moxastinia v nejvyšším množství 25 miligramů v jednotce lékové formy, a pokud jedno balení humánního přípravku obsahuje nejvíce 20 jednotek lékové formy,
- e) humánní přípravky obsahující paracetamol v nejvyšším množství 500 miligramů v jednotce lékové formy, a pokud jedno balení humánního přípravku obsahuje nejvíce 12 jednotek lékové formy,
- f) humánní přípravky obsahující ibuprofen v nejvyšším množství 200 miligramů v jednotce lékové formy, a pokud jedno balení humánního přípravku obsahuje nejvíce 20 jednotek lékové formy,
- g) humánní přípravky určené pro povrchovou dezinfekci drobných poranění kůže a dezinfekční humánní přípravky určené pro zevní použití,
- h) humánní přípravky v lékové formě náplastí obsahujících derivační léčivé látky s místním působením,
- i) humánní přípravky k odvykání kouření obsahující nikotin.

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

(3) Je-li v rámci žádosti navrhován výdej humánního přípravku bez lékařského předpisu s omezením nebo bez omezení, případně zařazení mezi vyhrazené humánní přípravky, předkládá se kromě

dokumentace uvedené v odstavci 4 nebo 5 též dokumentace uvedená v příloze č. 6 této vyhlášky.

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

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

## **§ 7**

### **Dokumentace předkládaná s žádostí o registraci veterinárních přípravků**

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

(2) Žádost obsahuje veškeré informace týkající se hodnocení daného veterinárního přípravku, ať jsou pro veterinární přípravek příznivé nebo nepříznivé. Zejména se vždy uvedou všechny důležité podrobnosti o jakémkoliv neúplné nebo přerušené zkoušce nebo hodnocení, které se týkají veterinárního přípravku.

(3) Samostatná žádost se dokládá úplnou dokumentací podle přílohy č. 2 této vyhlášky. V případě literární žádosti se uplatní požadavky stanovené v příloze č. 2 této vyhlášky obdobně jako v případě žádostí doložených experimentálními údaji.

(4) U žádostí s využitím odkazu se nepředkládají zprávy sestavené odborníky podle hlavy VI přílohy č. 2 této vyhlášky pro části dokumentace, pro které je využito odkazu na výsledky farmakologických a toxikologických zkoušek, zkoušek bezpečnosti reziduí a výsledky klinických hodnocení

již předložené v rámci jiného registračního řízení jiným držitelem rozhodnutí o registraci. V případě potřeby se u žádostí podle § 4 písm. c) dále předloží dokumentace nezbytná pro posouzení těch otázek bezpečnosti a účinnosti veterinárního přípravku, které nejsou obsaženy v dokumentaci, na niž je odkazováno; zásadní podobnost veterinárního přípravku, o jehož registraci je žádáno, vzhledem k veterinárnímu přípravku, na nějž je odkazováno, je třeba doložit například průkazem bioekvivalence nebo farmaceutické, farmakodynamické nebo terapeutické ekvivalence. U žádostí s využitím odkazu navrhovaný souhrn údajů o přípravku odpovídá obvykle aktuálnímu souhrnu údajů o přípravku, na nějž je odkazováno; existují-li však v navrhovaném textu odchylky, vyznačí se v návrhu a zdůvodní. Pokud je vhodný referenční přípravek registrován, nelze se odkazovat na přípravek registrovaný v jiném členském státě. Evropský referenční přípravek se využije pouze v případě, že vhodný referenční přípravek není nebo nebyl registrován. Požaduje se informace o zemi původu evropského referenčního přípravku a o tom, ve kterých zúčastněných státech je aplikován. U žádosti předkládané se souhlasem původního držitele se tento souhlas doloží.

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

(6) Na dokumentaci předkládanou s žádostí o registraci veterinárního přípravku jiného než imunologický veterinární přípravek se pro část registrační dokumentace postihující kvalitu použijí veškeré příslušné články, včetně obecných článků a obecných kapitol Evropského lékopisu. Na imunologické veterinární přípravky se pro části registrační dokumentace, které postihují kvalitu, bezpečnost a účinnost, použijí veškeré příslušné články, včetně obecných článků a obecných kapitol Evropského lékopisu. S ohledem na použití barviv ve veterinárním přípravku se použijí požadavky stanovené v hlavě VIII přílohy č. 2 této vyhlášky.

(7) Dokumentace předkládaná s žádostí o registraci veterinárního přípravku dokládá, že výrobní postupy veterinárního přípravku se provádí v souladu s požadavky pro správnou výrobní praxi. Dokumentace dále dokládá, že farmakologické a toxikologické zkoušky, zkoušky reziduí a zkoušky bezpečnosti byly provedeny v souladu s požadavky správné laboratorní praxe.

(8) Dokumentace předkládaná s žádostí o registraci veterinárního přípravku obsahujícího geneticky modifikovaný organismus, nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávajícího, obsahuje hodnocení rizika souvisejícího s uváděním geneticky modifikovaného organismu do životního prostředí podle jiného právního předpisu 9).

(9) Dokumentace předkládaná s žádostí o registraci veterinárního přípravku určeného pro minoritní druhy nebo pro minoritní indikace nemusí vždy obsahovat všechny údaje požadované v příloze č. 2, pokud tak stanoví příslušný pokyn Komise či agentury.

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

-----

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

## § 7a

### **Kritéria pro zařazení mezi vyhrazené veterinární přípravky, pro posuzování zaměnitelnosti názvů veterinárních přípravků a pro rozhodování o klasifikaci s ohledem na výdej pro veterinární přípravky určené pro zvířata, od kterých jsou získávány živočišné produkty pro výživu člověka**

(1) Zařadit mezi vyhrazené veterinární přípravky lze:

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

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

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

## § 8

### **Změny registrace**

(1) Změna registrace se provede v případech

- a) změn administrativní povahy typu IA, které se Ústavu nebo Veterinárnímu ústavu pouze oznamují a které jsou vymezeny v příloze č. 7 této vyhlášky,

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

(2) S každou žádostí o schválení změny registrace se předkládá návrh upravených příslušných částí registrační dokumentace dotčených navrhovanou změnou, včetně návrhů údajů na obalech, příbalové informace a souhrnu údajů o přípravku, pokud se v nich navrhovaná změna projevuje. Všechny navrhované změny se v těchto návrzích vyznačí ve vztahu k původnímu znění. Žádost o změnu typu IA nebo IB musí kromě údajů stanovených zákonem o léčivech obsahovat charakteristiku a odůvodnění dané změny, dále uvedení změn, které jsou předkládanou změnou vyvolány, a přehled splněných podmínek a předložené dokumentace v souladu s přílohou č. 7 této vyhlášky.

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

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

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

(6) V případě změny výrobního procesu nebiokovinné složky související s následným začleněním biotechnologického kroku se použije změna typu I č. 15, popřípadě č. 21 podle přílohy č. 7 této vyhlášky. Touto specifickou změnou nejsou dotčeny ostatní změny vyjmenované v příloze č. 7 této vyhlášky, které mohou být použity v této zvláštní souvislosti. Při začlenění bílkovinné složky získané biotechnologickým procesem podle přímo použitelného předpisu Společenství 2) do přípravku se postupuje podle tohoto předpisu. U specifických skupin produktů, kterými jsou

- a) potraviny a složky potravin spadající do působnosti předpisu Společenství týkajícího se nových potravin a nových složek potravin 7),
- b) barviva pro použití v potravinách,
- c) potravinářské přídatné látky,
- d) extrakční rozpouštědla,
- e) potraviny nebo potravinové složky, které byly získány výrobním procesem se zavedením biotechnologického kroku,

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

(7) V případě žádosti o změnu způsobu výdeje humánního přípravku z výdeje vázaného na lékařský předpis na výdej bez lékařského předpisu s omezením nebo bez omezení nebo zařazení mezi vyhrazené

přípravky musí předložená dokumentace splňovat požadavky uvedené v příloze č. 6 této vyhlášky.

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

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

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

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

(11) V případě změny v označení na obalu přípravku nebo změny v příbalové informaci, které nesouvisí se souhrnem údajů o přípravku, podle § 35 odst. 12 zákona o léčivech se společně s ohlášením takové změny předloží odůvodnění změny a návrhy označení na obalu přípravku nebo příbalové informace.

---

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

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

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

## Převod registrace

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

- a) název přípravku, kterého se převod registrace týká, jeho lékovou formu, sílu a registrační číslo,
- b) jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání dosavadního držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firmu a sídlo, jde-li o právnickou osobu, a jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání osoby, na kterou má být rozhodnutí převedeno, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firmu a sídlo, jde-li o právnickou osobu, a návrh data, ke kterému se má převod registrace uskutečnit,
- c) prohlášení držitele rozhodnutí o registraci a osoby, na kterou má být rozhodnutí převedeno, a to s jejich podpisy, že úplná a aktualizovaná dokumentace týkající se přípravku nebo kopie této dokumentace byla zpřístupněna nebo předána osobě, na kterou má být rozhodnutí převedeno, přičemž tato dokumentace odpovídá dokumentaci předložené Ústavu nebo Veterinárnímu ústavu v rámci registračního řízení, popřípadě řízení o změnách registrace,
- d) dokumenty předložené podle § 36 odst. 1 zákona osobou, na kterou má být rozhodnutí převedeno, obsahují
  1. jméno, popřípadě jména, příjmení, kontaktní adresu, telefonické a elektronické spojení kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci podle § 91 odst. 1 nebo § 95 odst. 1 zákona o léčivech,
  2. pokud jde o humánní přípravky, adresu veřejně přístupné odborné informační služby o přípravcích podle § 33 odst. 3 písm. g) bodu 1 zákona o léčivech, včetně kontaktních údajů,
- e) návrhy souhrnu údajů o přípravku, označení na obalech a příbalové informace, ve kterých je uvedeno jméno nebo název osoby, na kterou má být rozhodnutí převedeno, přičemž tyto návrhy musí být kromě administrativních údajů obsahově totožné se schváleným souhrnem údajů o přípravku, označením na obalu a příbalovou informací daného přípravku,
- f) plán převodu povinností v oblasti farmakovigilance podle hlavy V zákona o léčivech z dosavadního držitele rozhodnutí o registraci na osobu, na kterou má být rozhodnutí převedeno, především formalizovaný způsob předávání hlášení o nežádoucích účincích v období, kdy jsou na trhu přípravky se starými kontaktními údaji, plán zajištění kontinuity přehodnocování poměru prospěchu a rizik, a způsob převodu údajů o farmakovigilanci a dalších relevantních informací.

## § 10

(1) Pro každou velikost balení nebo druh obalu se přidělí držiteli rozhodnutí o registraci na základě rozhodnutí o registraci kód (§ 32 odst. 5 zákona). Nový kód se přidělí v případě změn typu I uvedených v příloze č. 7, a to pod body 2, 41 a případně 29. Nový kód se také přidělí u změn definovaných body 41 a případně 29 přílohy č. 7, které však nesplňují zařazení pod typ I, a jsou tak změnami typu II, a dále v případě převodu registrace, převzetí registrace a při souběžném dovozu.

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

(3) Pokud žadatel o registraci veterinárního přípravku prokáže, že s ohledem na potřebu

dostupnosti veterinárního přípravku pro účely veterinární péče a s ohledem na

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

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

## § 11

### Prodloužení registrace

K žádosti o prodloužení registrace přípravku předkládá držitel rozhodnutí o registraci

- a) kontaktní údaje pro osobu odpovědnou za farmakovigilanci, kontaktní osobu pro komunikaci o závadách a stahování přípravku a kontaktní osobu pro veřejně přístupnou odbornou informační službu o přípravku,
- b) doklady o dodržování podmínek správné výrobní praxe při výrobě přípravku, přičemž tyto doklady nesmí být starší 3 let, společně s prohlášením kvalifikované osoby výrobce odpovědného za propouštění daného přípravku, že při výrobě jsou jako výchozí suroviny používány jen léčivé látky vyrobené v souladu se zásadami správné výrobní praxe při výrobě surovin; pro výrobní místa mimo území Evropského hospodářského prostoru a mimo státy, které mají se Společenstvím uzavřenu dohodu o vzájemném uznávání inspekci správné výrobní praxe 3), se předloží seznam inspekci správné výrobní praxe provedených v posledních 5 letech s uvedením data, inspekčního týmu a výsledku inspekce,
- c) návrh textu souhrnu údajů o přípravku jak v konečné podobě, tak text se zvýrazněnými případnými změnami proti schválené verzi, a souhrny údajů o přípravku schválené zahraničními kontrolními úřady; v rámci prodloužení registrace jsou kromě změn souhrnu údajů o přípravku podle písmene f) přípustné pouze textové úpravy souhrnu údajů o přípravku bez obsahových změn,
- d) návrh textu příbalové informace jak v konečné podobě, tak text se zvýrazněnými případnými změnami proti schválené verzi, případně návrh údajů uváděných na obalech,
- e) prohlášení experta o jakosti přípravku, které dokládá, že držitel rozhodnutí o registraci přípravku zavádí potřebné změny, které umožňují výrobu, kontrolu jakosti a používání přípravku ve shodě s technickým a vědeckým pokrokem a s dostupnými vědeckými poznatky a dále, že všechny změny v jakosti přípravku jsou prováděny po schválení žádosti o změnu registrace a že přípravek odpovídá příslušným pokynům Komise a agentury; prohlášení musí být expertem podepsáno a přiloží se stručná informace o vzdělání, výcviku a profesní zkušenosti experta,
- f) prohlášení klinického experta, které zhodnotí současný poměr rizika a prospěšnosti přípravku, včetně zhodnocení důsledků způsobu výdeje; toto prohlášení expert učiní na základě ucelených údajů a dokumentace k danému léčivému přípravku, informací obsažených v periodicky aktualizovaných zprávách o bezpečnosti přípravku a všech veřejně dostupných údajů; v prohlášení expert potvrdí, že nejsou dostupné žádné nové preklinické nebo klinické údaje, které by ovlivňovaly hodnocení současného poměru rizika a prospěšnosti přípravku; v případě veterinárních přípravků se dále předkládá prohlášení experta pro bezpečnost, ve kterém se zhodnotí bezpečnost pro uživatele, a je-li veterinární přípravek registrován pro zvířata, od kterých jsou získávány produkty určené k výživě člověka, dále bezpečnost pro spotřebitele potravin získávaných od ošetřených zvířat; prohlášení

experta shrnuje všechny nové významné informace za období, které je předmětem hodnocení; v rámci posouzení poměru rizika a prospěchu použití veterinárního přípravku expert rovněž zohlední riziko pro životní prostředí; prohlášení expertů obsahuje jednoznačné vyjádření k tomu, zda může být registrace přípravku prodloužena na neomezenou dobu nebo pouze na dalších 5 let, popřípadě za jakých podmínek, včetně zdůvodnění; jestliže tato podmínka spočívá v provedení změny v souhrnu údajů o přípravku směřující k zajištění příznivého poměru prospěchu přípravku a rizika z jeho používání, lze takovou změnu uskutečnit v rámci prodloužení registrace, aniž by byla předkládána samostatná žádost o změnu registrace; prohlášení musí být příslušným expertem podepsáno a přiloží se stručná informace o vzdělání, výcviku a profesní zkušenosti experta,

- g) periodicky aktualizovanou zprávu o bezpečnosti přípravku, případně doplňující zprávu podle § 14 tak, aby v návaznosti na již předložené periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti humánního přípravku bylo pokryto celé období od vydání rozhodnutí o registraci nebo posledního prodloužení registrace, jde-li o humánní přípravek, nebo předkládá dokumenty v souladu s pokynem Veterinárního ústavu, jde-li o veterinární přípravek. Pokud toto období je pokryto více periodicky aktualizovanými zprávami o bezpečnosti přípravku, Ústavu nebo Veterinárnímu ústavu se podle jejich působnosti předkládá doplňující zpráva nebo souhrnná překlenující zpráva v souladu s pokyny Komise a agentury,
- h) kopie schválených specifikací léčivé látky či léčivých látek a konečného přípravku,
- i) jeden vzorek přípravku v každém schváleném druhu vnitřního obalu; od tohoto požadavku může Ústav, jde-li o humánní přípravek, upustit, například u léčivých přípravků podléhajících regulaci zákonem č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů. Jde-li o veterinární přípravek, Veterinární ústav postupuje v této věci obdobně. Předkládá se vzorek přípravku, který je uváděn do oběhu v České republice. Není-li přípravek v České republice do oběhu uváděn, předloží se údaje uváděné na obalu podle přílohy č. 5.

---

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

## § 12

### Převzetí registrace

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

- a) název přípravku, kterého se převzetí registrace týká, jeho lékovou formu, sílu, členský stát, ze kterého se registrace má převzít, registrační číslo přípravku v tomto státě a datum vydání rozhodnutí o jeho registraci,
- b) jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání žadatele, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firmu a sídlo, jde-li o právnickou osobu,
- c) jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci v členském státě, ze kterého se registrace má převzít, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firmu a sídlo, jde-li o

- právníckou osobu,
- d) čestné prohlášení žadatele, že není držitelem rozhodnutí o registraci daného přípravku v členském státě ani osobou s ním propojenou,
  - e) odůvodnění žádosti s doložením skutečností dokládajících zákonné podmínky převzetí registrace,
  - f) doklad o registraci přípravku v členském státě,
  - g) seznam výrobců podílejících se na přebalování, přeznačování a jakýchkoli dalších úpravách přípravku a doloží se příslušná povolení k výrobě nebo doklady o splnění správné výrobní praxe,
  - h) číslo jednací a datum vydání povolení k distribuci, jehož je žadatel nebo osoba zajišťující distribuci přípravku z příslušného členského státu držitelem, v případě, že povolení k distribuci bylo vydáno příslušným orgánem jiného členského státu Společenství, předloží se kopie tohoto povolení,
  - i) způsob, jakým budou sledovány změny v registraci přípravku v příslušném členském státě, popřípadě zastavení jeho výdeje nebo uvádění na trh,
  - j) způsob, jakým bude zajištěna farmakovigilance,
  - k) vzorek přípravku v podobě, jaká je zamýšlena k uvedení na trh v České republice, návrhy souhrnu údajů o přípravku, označení na obalech a příbalové informace. Tyto návrhy budou předloženy v českém jazyce, pokud nebylo podle § 38 zákona o léčivech stanoveno jinak.

## § 13

### Souběžný dovoz

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

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

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

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

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

## § 14

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

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

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

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

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

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

## § 15

### Oznamování nežádoucích účinků humánního přípravku

- (1) Oznámení podezření nebo výskytu nežádoucího účinku humánního přípravku obsahuje
- údaje o léčené osobě, a to iniciály, datum narození, věk a pohlaví s tím, že postačí sdělení alespoň jednoho z těchto údajů,
  - identifikační údaje 5) oznamovatele,
  - popis nežádoucího účinku,
  - název humánního přípravku nebo léčivé látky podané léčené osobě, popřípadě další údaje umožňující jejich identifikaci, podanou dávku a způsob podání.

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

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

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

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

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

---

5) § 19 až 19b občanského zákoníku.

§ 8 až 12 obchodního zákoníku.

## § 16

### Bližší podmínky archivace údajů vztahujících se k farmakovigilanci humánních přípravků

Archivují se tyto doklady vztahující se k farmakovigilanci:

- všechny originální dokumenty, vztahující se k jednotlivým případům hlášení nežádoucích účinků, a to buď v písemné podobě, nebo v podobě elektronicky sejmутého obrazu (scan) na archivačních

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

## **§ 17**

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

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

- a) jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firmu a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu,
- b) identifikaci přípravku, který má být předmětem studie, kódem, který je přidělený přípravku Ústavem (§ 32 odst. 5 zákona),
- c) název studie,
- d) identifikační číslo studie, pod kterým jsou vedeny dokumenty držitele rozhodnutí o registraci vztahující se ke studii,
- e) účel, uspořádání, zaslepení, rozsah a cílové parametry studie,
- f) datum zahájení studie, předpokládané datum ukončení sběru dat, dokončení analýz a předání závěrečné zprávy.

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

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

## **§ 18**

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

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

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

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

## § 19

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

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

(2) Veterinární přípravek se považuje za uvedený na trh nebo za přítomný na trhu podle § 34 odst. 3 zákona o léčivech, pokud byla během posledních 3 let na území České republiky distribuována alespoň jedna varianta předmětného přípravku.

## § 20

### Zrušovací ustanovení

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

zrušuje.

## § 21

### Účinnost

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

Ministr:  
MUDr. Julínek, MBA v. r.

Ministr:  
Mgr. Gandalovič v. r.

-----  
+) 1. 7. 2008  
-----

### Příloha č. 1

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

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

### Část I

#### Standardizované požadavky na registrační dokumentaci

##### 1. Modul 1: Administrativní informace

###### 1.1 Obsah

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

###### 1.2 Formulář žádosti

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

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

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

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

- a) charakteristiku posuzovaného přípravku,
- b) popis použité metody posouzení s uvedením jazyka, v němž posouzení proběhlo, a popisu skupiny pacientů použité pro posouzení s odůvodněním jejich výběru,
- c) otázky položené pacientům, včetně instrukcí a formulářů pro odpovědi,
- d) souhrn odpovědí pacientů s vyhodnocením výsledků,
- e) příbalovou informaci se zvýrazněnými změnami provedenými na základě provedeného posouzení čitelnosti a srozumitelnosti.

### 1.4 Informace o odbornících

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

## 1.5 Specifické požadavky pro různé typy žádostí

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

## 1.6 Hodnocení rizik pro životní prostředí

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

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

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

---

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

## 1.7 Systém řízení rizik a popis způsobu zajištění farmakovigilance

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

Plán pro řízení rizik obsahuje:

Část I

A. Bezpečnostní specifikaci, která popisuje:

- a) významná identifikovaná rizika,
- b) významná potenciální rizika,

c) chybějící významné informace.

B. Farmakovigilanční plán, který obsahuje:

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

Část II

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

B. Plán pro minimalizaci rizik, který obsahuje:

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

## 2. Modul 2: Souhrny

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

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

### 2.1 Celkový obsah

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

### 2.2 Úvod

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

## 2.3 Celkový souhrn o jakosti

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

## 2.4 Neklinický přehled

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

## 2.5 Klinický přehled

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

## 2.6 Neklinický souhrn

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

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

## 2.7 Klinický souhrn

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

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

## **3. Modul 3: Chemické, farmaceutické a biologické informace o přípravcích obsahujících chemické a/nebo biologické léčivé látky**

### 3.1 Formát a úprava

Modul 3 má tuto obecnou strukturu:  
obsah  
soubor údajů

- a) léčivá látka
- 1. obecné informace
  - 1.1 názvosloví
  - 1.2 struktura
  - 1.3 obecné vlastnosti
- 2. výroba
  - 2.1 výrobce nebo výrobci
  - 2.2 popis výrobního procesu a jeho kontrol
  - 2.3 kontrola materiálů
  - 2.4 kontrola kritických kroků a meziproduktů
  - 2.5 validace a/nebo hodnocení procesu
  - 2.6 vývoj výrobního procesu
- 3. charakterizace
  - 3.1 objasnění struktury a dalších vlastností
  - 3.2 nečistoty
- 4. kontrola léčivé látky
  - 4.1 specifikace
  - 4.2 analytické metody
  - 4.3 validace analytických metod
  - 4.4 analýzy šarží
  - 4.5 odůvodnění specifikace
- 5. referenční standardy nebo materiály
- 6. vnitřní obal a systém jeho uzavření
- 7. stabilita
  - 7.1 souhrn a závěry o stabilitě

7.2 protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability pro poregistrační období

7.3 údaje o stabilitě

b) konečný přípravek

1. popis a složení přípravku
2. farmaceutický vývoj
  - 2.1 složky přípravku
    - 2.1.1 léčivá látka
    - 2.1.2 pomocné látky
  - 2.2 přípravek
    - 2.2.1 vývoj složení
    - 2.2.2 nadsazení
    - 2.2.3 fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti
  - 2.3 vývoj výrobního procesu
  - 2.4 vnitřní obal a systém jeho uzavření
  - 2.5 mikrobiologické vlastnosti
  - 2.6 kompatibilita
3. výroba
  - 3.1 výrobce nebo výrobci
  - 3.2 složení šarže
  - 3.3 popis výrobního procesu a jeho kontrol
  - 3.4 kontrola kritických kroků a meziproduktů
  - 3.5 validace a/nebo hodnocení procesu
4. kontrola pomocných látek
  - 4.1 specifikace
  - 4.2 analytické metody
  - 4.3 validace analytických metod
  - 4.4 odůvodnění specifikace
  - 4.5 pomocné látky lidského nebo zvířecího původu
  - 4.6 nové pomocné látky
5. kontrola konečného přípravku
  - 5.1 specifikace
  - 5.2 analytické metody
  - 5.3 validace analytických metod
  - 5.4 analýzy šarží
  - 5.5 charakterizace nečistot
  - 5.6 odůvodnění specifikace
6. referenční standardy nebo materiály
7. vnitřní obal a systém jeho uzavření
8. stabilita
  - 8.1 souhrn a závěry o stabilitě
  - 8.2 protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability pro poregistrační období
  - 8.3 údaje o stabilitě

c) přílohy

1. výrobní zařízení a vybavení (pouze pro biologické léčivé přípravky)
2. hodnocení bezpečnosti cizích agens
3. pomocné látky

d) doplňující informace ve Společenství

1. schéma validace procesu pro přípravek
2. zdravotnický prostředek
3. certifikát nebo certifikáty shody
4. přípravky obsahující nebo využívající ve výrobní procesu materiály zvířecího a/nebo lidského původu (TSE procedura)

e) odkazy na literaturu

### 3.2 Obsah: základní zásady a požadavky

(1) Předložené chemické, farmaceutické a biologické údaje musí obsahovat veškeré důležité informace o léčivé látce nebo léčivých látkách a o konečném přípravku, tj. vývoj, výrobní proces, charakterizace a vlastnosti, postupy a požadavky pro kontrolu jakosti, stabilita a popis složení a druhu obalu a velikosti balení konečného přípravku.

(2) Předloží se dva hlavní bloky informací týkající se léčivé látky nebo léčivých látek a konečného přípravku.

(3) V tomto modulu musí být dále dodány podrobné informace o výchozích materiálech a surovinách použitých při výrobních operacích u léčivé látky nebo léčivých látek a o pomocných látkách obsažených v konečném přípravku.

(4) Všechny postupy a metody použité při výrobě a kontrole léčivé látky a konečného přípravku musí být popsány dostatečně podrobně, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost Ústavu. Všechny kontrolní metody musí odpovídat současnému stavu vědeckého pokroku a musí být validovány. Předloží se výsledky validačních studií. V případě kontrolních metod uvedených v Evropském lékopisu může být tento popis nahrazen odpovídajícím odkazem na monografii nebo monografie a obecnou stať nebo obecné statě.

(5) Monografie Evropského lékopisu se použijí na všechny látky, přípravky a lékové formy, které jsou v něm uvedené. S ohledem na ostatní látky se požaduje dodržování požadavků Českého lékopisu. Pokud však byl materiál uvedený v Evropském lékopisu nebo v lékopisu členského státu vyroben způsobem, jenž může zanechat nečistoty nekontrolované v lékopisné monografii, musí být tyto nečistoty a jejich nejvyšší přípustné limity uvedeny a musí být popsána vhodná kontrolní metoda. V případech, kdy by specifikace uvedená v monografii Evropského lékopisu nebo v Českém lékopisu mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, může Ústav požadovat od držitele rozhodnutí o registraci vhodnější specifikace. Ústav informuje orgány odpovědné za daný lékopis. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne orgánům odpovědným za daný lékopis podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích. V případě analytických metod uvedených v Evropském lékopisu se tento popis nahradí v každém příslušném oddíle odpovídajícím odkazem na monografii nebo monografie a obecnou stať nebo obecné statě.

(6) V případech, kdy nejsou výchozí materiál a surovina, léčivá látka nebo léčivé látky nebo pomocná látka nebo pomocné látky popsány ani v Evropském lékopisu, ani v lékopisu členského státu, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země. V takových případech musí žadatel předložit

kopii monografie společně s validací kontrolních metod obsažených v monografii a případně s překladem.

(7) Pokud jsou léčivá látka anebo surovina a výchozí materiál nebo pomocná látka nebo pomocné látky předmětem monografie Evropského lékopisu, může žadatel požádat o certifikát shody, který, je-li udělen Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv, se předloží v příslušném oddíle tohoto modulu. Uvedené certifikáty shody s monografií Evropského lékopisu platí jako náhrada příslušných údajů odpovídajícího oddílu popsaných v tomto modulu. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že výrobní proces nebyl od vydání certifikátu shody Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv změněn.

(8) Pro dobře definovanou léčivou látku může výrobce léčivé látky nebo žadatel zařídit, aby

- a) podrobný popis výrobního procesu,
- b) kontroly jakosti během výroby a
- c) validace procesu

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

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

(9) Specifická opatření ohledně prevence přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií (materiály původu z přežvýkavců): v každém stádiu výrobního procesu musí žadatel prokázat soulad použitého materiálu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Komisí v Úředním věstníku Evropské unie. Soulad s uvedeným pokynem může být prokázán buď přednostně předložením certifikátu shody s příslušnou monografií Evropského lékopisu uděleným Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv, nebo dodáním vědeckých údajů dokazujících tento soulad.

(10) Se zřetelem k cizím agens se předloží informace hodnotící riziko potenciální kontaminace cizími agens, ať nevirovými nebo virovými, jak stanovují příslušné pokyny, stejně jako příslušné obecné monografie a obecné kapitoly Evropského lékopisu.

(11) Jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity v kterémkoliv stádiu výrobního procesu a kontrolních operací u přípravku, musí být dostatečně podrobně popsány.

(12) Případně, je-li potřeba, se předloží označení CE vyžadované právními předpisy Společenství pro zdravotnické prostředky.

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům:

### 3.2.1 Léčivá látka

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

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

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

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

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

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

### 3.2.1.2 Výrobní proces léčivé látky

a) Popis výrobního procesu léčivé látky je závazkem žadatele s ohledem na výrobu léčivé látky. Pro přiměřený popis výrobního procesu a jeho kontrol se předloží informace stanovené v pokynech zveřejněných agenturou.

b) Uvede se výčet všech materiálů potřebných k výrobě léčivé látky s vyznačením, ve kterém stupni procesu se daný materiál použije. Poskytne se informace o jakosti a kontrole těchto materiálů. Doloží se, že materiály splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití.

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

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

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

Musí být popsán a doložen původ a historie výchozích materiálů.

S ohledem na specifická opatření pro prevenci přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií musí žadatel prokázat soulad léčivé látky s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Komisí v Úředním věstníku Evropské unie. Jsou-li používány buněčné banky, je nutno prokázat, že vlastnosti buněk v pasáži použité pro výrobu a v pasáži následující zůstaly nezměněny.

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

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

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

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

Musí být popsáno výrobní zařízení a vybavení.

d) Předloží se zkoušky a kritéria přijatelnosti pro každý kritický krok, případně informace o jakosti a kontrole meziproductů a validace procesu a/nebo hodnotící studie.

e) Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích agens nevyhnutelná, lze příslušný materiál použít jen tehdy, pokud další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být validováno v oddíle věnovaném hodnocení virové bezpečnosti.

f) Předloží se popis a vysvětlení významných změn provedených během vývoje ve výrobním procesu a/nebo v místě výroby léčivé látky.

#### 3.2.1.3 Charakterizace léčivé látky

Předloží se údaje vyjasňující strukturu a další vlastnosti léčivé látky.

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

#### 3.2.1.4 Kontrola léčivé látky

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

#### 3.2.1.5 Referenční standardy nebo materiály

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

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

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

### 3.2.1.7 Stabilita léčivé látky

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

### 3.2.2 Konečný přípravek

#### 3.2.2.1 Popis a složení konečného přípravku

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

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

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

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

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

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

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

G. Jednotky biologické účinnosti se používají pro látky, které nemohou být chemicky definovány.

Pokud byla definována Světovou zdravotnickou organizací, používá se mezinárodní jednotka biologické účinnosti. Nebyla-li definována mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické účinnosti tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek, případně s využitím jednotek Evropského lékopisu.

### 3.2.2.2 Farmaceutický vývoj

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

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

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

### 3.2.2.3 Výrobní proces konečného léčivého přípravku

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

Pro tento účel musí obsahovat alespoň

1. údaje o různých stupních výroby, včetně kontroly procesu a odpovídajících kritérií přijatelnosti, aby bylo možno posoudit, zda by procesy použité při výrobě lékové formy mohly způsobit nežádoucí změnu složek,
2. v případě kontinuální výroby všechny podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity konečného přípravku,
3. experimentální studie validující výrobní proces, pokud se používá nestandardního způsobu výroby

- nebo pokud je způsob výroby pro přípravek kritický,
4. pro sterilní léčivé přípravky podrobnosti o používaných procesech sterilizace a/nebo aseptických postupech,
  5. podrobné složení šarže, včetně nadsazení.

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

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

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

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

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

#### 3.2.2.4 Kontrola pomocných látek

a) Uvede se výčet všech materiálů potřebných k výrobě pomocné látky či pomocných látek s vyznačením, ve kterém stadiu výrobního procesu se daný materiál použije. Poskytnete se informace o jakosti a kontrole těchto materiálů. Doloží se, že materiály splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití. Barvivo musí v každém případě splňovat požadavky jiných právních předpisů (11). K ověření stanovených kritérií čistoty se použijí metody analýzy, jimiž se ověřuje splnění kritérií pro čistotu u některých přídatných látek použitých v potravinách.

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

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

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

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

d) Nová pomocná látka:

Pro pomocnou látku nebo pomocné látky použité poprvé v přípravku nebo novou cestou podání musí být předloženy úplné údaje o výrobě, charakterizaci a kontrolách s křížovými odkazy na podpůrné údaje o

bezpečnosti, jak neklinické, tak klinické, podle formátu výše popsaného pro léčivou látku.

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

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

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

Klinické studie se předloží v modulu 5.

#### 3.2.2.5 Kontrola konečného přípravku

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

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

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

#### 3.2.2.6 Referenční standardy nebo materiály

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

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

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

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

#### 3.2.2.8 Stabilita konečného přípravku

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

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

11) Vyhláška č. 446/2004 Sb.

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

## 4. Modul 4: Neklinické zprávy

### 4.1 Formát a úprava

Modul 4 má tuto obecnou strukturu:

#### 4.1.1 obsah

#### 4.1.2 právy o studiích

##### 4.1.2.1 farmakologie

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

##### 4.1.2.2 farmakokinetika

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

##### 4.1.2.3 toxikologie

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

##### 4.1.2.4 jiné studie toxicity

- a) antigenicita
- b) imunotoxicita

- c) mechanistické studie
  - d) závislost
  - e) metabolity
  - f) nečistoty
  - g) jiné
- 4.1.2.5 odkazy na literaturu

## 4.2 Obsah: základní zásady a požadavky

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům.

(1) Farmakologické a toxikologické zkoušky musí ukázat

- a) možnou toxicitu přípravku a jakékoliv nebezpečné nebo nežádoucí toxické účinky, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u lidí; tyto účinky by měly být hodnoceny ve vztahu k příslušnému patologickému stavu;
- b) farmakologické vlastnosti přípravku kvalitativně i kvantitativně vztažené k navrženému použití u lidí. Všechny výsledky musí být věrohodné a obecně použitelné. Kdykoliv je to vhodné, použijí se matematické a statistické postupy při navrhování experimentálních metod a při hodnocení výsledků. Kromě toho je nezbytné, aby byla klinickým lékařům poskytnuta informace o léčebném a toxickém potenciálu přípravku.

(2) Pro biologické léčivé přípravky, jako jsou imunologické léčivé přípravky a přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, může být potřebné přizpůsobit požadavky tohoto modulu jednotlivým přípravkům; provedený program zkoušení žadatel zdůvodní. Při vytváření programu zkoušení se vezmou v úvahu následující požadavky:

- a) všechny zkoušky vyžadující opakované podání přípravku musí být navrženy s ohledem na možné vyvolání tvorby protilátek a interferenci s nimi,
- b) musí se zvážit hodnocení reprodukční funkce, embryonální/fetální a perinatální toxicity, mutagenního potenciálu a karcinogenního potenciálu. Jde-li o důsledky působení jiných složek než léčivých látek, může jejich validované odstranění nahradit příslušnou studii.

(3) Musí být hodnoceny toxikologické a farmakokinetické vlastnosti pomocné látky, která je poprvé použita ve farmaceutické oblasti.

(4) Pokud existuje možnost významného rozkladu přípravku během jeho skladování, musí být vyhodnoceny toxikologické vlastnosti rozkladných produktů.

### 4.2.1 Farmakologie

Farmakologické studie sledují dva odlišné směry přístupu.

1. Musí být dostatečně prostudovány a popsány účinky týkající se navrženého léčebného použití. Pokud je to možné, použijí se uznávané a validované testy, jak in vivo, tak in vitro. Nové experimentální techniky musí být popsány natolik podrobně, aby je bylo možné opakovat. Výsledky se vyjádří kvantitativně, např. za použití křivek dávka - účinek, čas - účinek. Kdykoliv je to možné, uvede se srovnání s údaji týkajícími se látky nebo látek s podobným léčebným účinkem.
2. Žadatel prostuduje možné nežádoucí farmakodynamické účinky látky na fyziologické funkce. Tato

vyšetření se provedou při expozicích odpovídajících předpokládanému léčebnému rozsahu a vyšších. Experimentální techniky, pokud nejde o standardní postupy, musí být popsány natolik podrobně, aby je bylo možné opakovat, a zkoušející musí ověřit jejich platnost. Musí se vyšetřit jakékoliv podezření na změnu odezvy po opakovaném podání.

V případě farmakodynamických interakcí přípravku mohou být důvodem pro zkoušky kombinací léčivých látek buď farmakologické předpoklady, nebo údaje o léčebném účinku. V případě farmakologických předpokladů musí farmakodynamická studie prokázat ty interakce, které mohou vést k tomu, že kombinace má význam v léčebném použití. V případě údajů o léčebném účinku, pokud se vědecké zdůvodnění kombinace opírá o klinické hodnocení, musí zkoušky objasnit, zda očekávané účinky kombinace mohou být prokázány u zvířat, a musí být hodnocena alespoň významnost jakýchkoliv vedlejších účinků.

#### 4.2.2 Farmakokinetika

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

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

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

In vitro studie mohou být také s výhodou provedeny s využitím lidského materiálu pro srovnání se zvířecím (vazba na bílkoviny, metabolismus, interakce mezi léčivými přípravky). Farmakokinetické prostudování všech farmakologicky účinných látek je nezbytné. V případě nových kombinací známých látek, které byly prostudovány v souladu s ustanoveními této vyhlášky, nemusí být farmakokinetické studie vyžadovány, pokud zkoušky toxicity a klinické hodnocení odůvodní jejich vynechání.

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

#### 4.2.3 Toxikologie

##### a) Toxicita po jednorázovém podání

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

##### b) Toxicita po opakovaném podání

Zkoušky toxicity po opakovaném podání jsou určeny k odhalení jakýchkoliv fyziologických a/nebo anatomicko-patologických změn vyvolaných opakovaným podáním hodnocené léčivé látky nebo

kombinace léčivých látek a ke stanovení, jak tyto změny souvisí s dávkováním.

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

#### c) Genotoxicita

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

#### d) Karcinogenita

Zpravidla jsou vyžadovány zkoušky k odhalení karcinogenních účinků:

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

#### e) Reprodukční a vývojová toxicita

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

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

#### f) Místní snášenlivost

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

Zkoušení místní snášenlivosti se provádí s přípravkem vyvinutým pro humánní použití, přičemž u

kontrolní skupiny nebo skupin se použije vehikulum anebo pomocné látky. Je-li to potřebné, zahrnou se pozitivní kontroly za použití referenčních látek.

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

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

## 5. Modul 5: Zprávy o klinických studiích

### 5.1 Formát a úprava

Modul 5 má tuto obecnou strukturu:

- 5.1.1 obsah zpráv o klinických studiích
- 5.1.2 tabulkový výčet klinických studií
- 5.1.3 zprávy o klinických studiích
  - a) zprávy o biofarmaceutických studiích
    - 1. zprávy o studiích biologické dostupnosti
    - 2. zprávy o studiích srovnávací biologické dostupnosti a bioekvivalence
    - 3. zprávy o studiích korelace in vitro - in vivo
    - 4. zprávy o bioanalytických a analytických metodách
  - b) zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky využívajících lidských biomateriálů
    - 1. zprávy o studiích vazby na plazmatické bílkoviny
    - 2. zprávy o studiích jaterního metabolismu a studiích interakcí
    - 3. zprávy o studiích využívajících jiných lidských biomateriálů
  - c) zprávy o farmakokinetických studiích u lidí
    - 1. zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u zdravých subjektů
    - 2. zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u pacientů
    - 3. zprávy o studiích vlivu vnitřních faktorů na farmakokinetiku
    - 4. zprávy o studiích vlivu vnějších faktorů na farmakokinetiku
    - 5. zprávy o studiích farmakokinetiky v populaci
  - d) zprávy o farmakodynamických studiích u lidí
    - 1. zprávy o studiích farmakodynamiky a farmakokinetiky/ farmakodynamiky u zdravých subjektů
    - 2. zprávy o studiích farmakodynamiky a farmakokinetiky/ farmakodynamiky u pacientů
  - f) zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti
    - 1. zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace
    - 2. zprávy o nekontrolovaných klinických studiích
    - 3. zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie, včetně jakýchkoliv formálně integrovaných analýz, meta-analýz a překlenovacích analýz
    - 4. jiné zprávy o studiích
  - h) zprávy o peregistrační zkušenosti

#### 5.1.4 odkazy na literaturu

#### 5.2 Obsah: základní zásady a požadavky

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům:

- a) Klinické údaje, které se předkládají podle § 26 zákona o léčivech, musí umožnit vytvoření dostatečně odůvodněného a vědecky platného stanoviska o tom, zda přípravek splňuje kritéria pro udělení registrace. Základním požadavkem je předložení výsledků všech klinických hodnocení, jak příznivých, tak nepříznivých.
- b) Klinickým hodnocením musí vždy předcházet dostatečné farmakologické a toxikologické zkoušky provedené na zvířatech v souladu s požadavky modulu 4 této přílohy. Klinická hodnocení se provádí v souladu s ustanoveními zákona a jeho prováděcích předpisů, která zajistí, že zkoušející se seznámí se závěry vyplývajícími z farmakologických a toxikologických studií, žadatel poskytne zkoušejícímu alespoň soubor informací pro zkoušejícího, který obsahuje všechny důležité informace známé před zahájením klinického hodnocení, včetně chemických, farmaceutických a biologických údajů, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajů u zvířat a výsledků dřívějších klinických hodnocení s dostatečnými údaji pro odůvodnění povahy, rozsahu a trvání navrženého hodnocení, přičemž úplné farmakologické a toxikologické zprávy poskytne na vyžádání. Pro materiály lidského nebo zvířecího původu se využijí všechny dostupné prostředky k zajištění bezpečnosti s ohledem na přenos infekčních agens před zahájením hodnocení.
- c) Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby základní dokumenty ke klinickému hodnocení (včetně formulářů záznamů subjektů hodnocení) kromě lékařské dokumentace subjektů hodnocení byly uchovávány vlastníky údajů
  - po dobu nejméně 15 let po dokončení nebo přerušení hodnocení,
  - nebo po dobu nejméně 2 let po udělení poslední registrace ve Společenství, pokud nejsou předloženy nebo není záměrem předložit žádné další žádosti o registraci ve Společenství,
  - nebo po dobu nejméně 2 let po formálním přerušení klinického vývoje hodnoceného přípravku.Lékařská dokumentace subjektů hodnocení se uchovává v souladu s právními předpisy, a to po nejdelší dobu požadovanou vnitřními předpisy zdravotnického zařízení. Dokumentace však může být uchovávána i po delší dobu, jestliže to stanoví dohoda se zadavatelem či je to vyžadováno příslušnými orgány členského státu Společenství. Zadavatel je odpovědný za informování zdravotnického zařízení o tom, že dokumentace klinického hodnocení již nemusí být dále uchovávána.

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

Navíc pro hodnocení prováděná ve Společenství, držitel rozhodnutí o registraci musí učinit doplňující opatření pro archivaci dokumentace v souladu s ustanoveními zákona o léčivech, jeho prováděcích předpisů a pokyny Ústavu, Komise a agentury. Jakákoliv změna vlastnictví údajů musí být doložena. Všechny údaje a dokumenty musí být zpřístupněny na žádost Ústavu.
- d) Údaje o každém klinickém hodnocení, uvedené v následujících dokumentech, musí být natolik podrobné, aby umožnily vytvoření objektivního úsudku. Jde o tyto dokumenty:
  - protokol včetně odůvodnění, cílů a statistického plánu a metodologie hodnocení s podmínkami, za

- kterých je prováděno a řízeno, a podrobností o použitém hodnoceném přípravku,
- osvědčení o auditu, pokud jsou k dispozici,
- seznam zkoušejících, přičemž u každého z nich musí být uvedeno jeho jméno, adresa, pracovní zařazení, kvalifikace a zastávané povinnosti při provádění klinického hodnocení, místo, kde bylo hodnocení provedeno, a souhrn informací o každém jednotlivém pacientovi, včetně formulářů záznamů každého subjektu hodnocení,
- závěrečná zpráva podepsaná zkoušejícím a u multicentrických hodnocení všemi zkoušejícími nebo hlavním zkoušejícím.

e) Výše uvedené údaje o klinických hodnoceních se předloží Ústavu. Po dohodě s Ústavem však žadatel může část těchto informací vynechat. Úplná dokumentace se předloží neprodleně na vyžádání.

Zkoušející vyjádří ve svých závěrech k experimentálním výsledkům stanovisko k bezpečnosti přípravku za běžných podmínek použití, jeho snášenlivosti, účinnosti a jakékoliv účelné informace týkající se indikací, kontraindikací, dávkování a průměrného trvání léčby, stejně jako jakýchkoliv zvláštních opatření, která mají být přijata při léčbě, a klinických příznacích předávkování. Při sdělování výsledků multicentrické studie vyjádří hlavní zkoušející jménem všech zúčastněných pracovišť ve svých závěrech stanovisko k bezpečnosti a účinnosti hodnoceného přípravku.

f) Klinická pozorování se shrnou pro každé hodnocení a uvede se

1. počet a pohlaví léčených subjektů,
2. výběr a věkové složení skupin hodnocených pacientů a srovnávací testy,
3. počet pacientů vyřazených předčasně z hodnocení a důvody pro takové vyřazení,
4. pokud byla kontrolovaná hodnocení provedena za výše uvedených podmínek, údaje o tom, zda kontrolní skupina
  - (3) nebyla vůbec léčena,
  - (4) dostávala placebo,
  - (5) dostávala jiný přípravek se známým účinkem,
  - (6) byla léčena jiným způsobem než pomocí přípravků,
5. četnost pozorovaných nežádoucích účinků,
6. podrobnosti o pacientech, kteří mohou být vystaveni zvýšenému riziku, např. starší lidé, děti, ženy během těhotenství nebo menstruace nebo pacienti, jejichž fyziologický nebo patologický stav vyžaduje zvláštní pozornost,
7. parametry nebo kritéria hodnocení účinnosti a výsledky vztažené k těmto parametrům,
8. statistické hodnocení výsledků, pokud je vyžadováno plánem hodnocení, včetně variability.

g) Zkoušející dále vždy uvede svá pozorování o

1. jakýchkoli příznacích návyku, závislosti nebo obtížného odvykání pacientů od přípravku,
2. jakýchkoli pozorovaných interakcích s jinými současně podávanými přípravky,
3. kritériích, na jejichž základě se vyloučí určití pacienti z hodnocení,
4. všech úmrtích, která nastala během hodnocení nebo v období následného sledování.

h) Údaje o nové kombinaci léčivých látek musí být totožné s těmi, které jsou požadovány pro nové přípravky, a musí prokázat bezpečnost a účinnost kombinace.

i) Úplné nebo částečné vynechání údajů musí být vysvětleno. Pokud se v průběhu hodnocení vyskytnou neočekávané výsledky, musí být provedeny a vyhodnoceny další předklinické toxikologické a farmakologické zkoušky.

j) Jestliže je přípravek určen pro dlouhodobé podávání, předloží se údaje o jakékoliv změně farmakologického účinku po opakovaném podání a také se stanoví dlouhodobé dávkování.

### 5.2.1 Zprávy o biofarmaceutických studiích

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

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

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

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

#### 5.2.3 Zprávy o farmakokinetických studiích u lidí

a) Musí být popsány následující farmakokinetické charakteristiky:

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

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

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

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

#### 5.2.4 Zprávy o farmakodynamických studiích u lidí

a) Prokáže se farmakodynamický účinek vztažený k účinnosti, včetně

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

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

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

## 5.2.5 Zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti

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

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

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

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

### 5.2.5.2 Zprávy o nekontrolovaných klinických studiích, zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie a další zprávy o klinických studiích

Předloží se uvedené zprávy.

## 5.2.6 Zprávy o poregistrační zkušenosti

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

## 5.2.7 Formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech

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

## Část II

### Specifické registrační dokumentace a požadavky

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

#### 1. Dobře zavedené léčebné použití

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

a) faktory, které se musí vzít v úvahu při prokázání "dobře zavedeného léčebného použití" složek přípravků, jsou:

- doba, po kterou je látka používána,
- kvantitativní aspekty používání látky,
- stupeň vědeckého zájmu o používání látky (s ohlasem ve zveřejněné vědecké literatuře) a
- soulad vědeckých hodnocení.

Pro prokázání dobře zavedeného léčebného použití různých látek a způsobů použití mohou být nezbytná různá časová období. V každém případě však doba požadovaná pro prokázání dobře zavedeného léčebného použití složky přípravku a způsobu jejího použití nesmí být kratší než 10 let od prvního systematického a dokumentovaného použití dané látky jako přípravku ve Společenství. Pravidla pro dobře zavedené léčebné použití lze využít pouze pro takové léčebné použití látky, které splňuje zásady uvedené v tomto písmenu;

b) dokumentace předložená žadatelem by měla pokrýt všechny aspekty hodnocení bezpečnosti a/nebo účinnosti a musí obsahovat přehled příslušné literatury, včetně podrobného popisu postupu použitého při vyhledávání údajů a v případě, že v přehledu nejsou uvedeny všechny nalezené zdroje informací, pak i postupu zvoleného k jejich výběru a odůvodnění jejich zařazení. Přitom se přihlédne ke studiím před uvedením na trh a studiím po uvedení na trh a ke zveřejněné vědecké literatuře týkající se zkušeností ve formě epidemiologických studií a zejména srovnávacích epidemiologických studií. Předkládá se veškerá dokumentace, jak příznivá, tak nepříznivá. S ohledem na ustanovení o dobře zavedeném léčebném použití je zejména nutné vysvětlit, že jako platný důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku mohou kromě bibliografických údajů ze zkoušek a hodnocení sloužit i další bibliografické údaje (studie po uvedení na trh, epidemiologické studie atd.), pokud je v žádosti uspokojivě vysvětleno a odůvodněno jejich použití. Dále by měl být doložen vztah přípravku k přípravkům zmiňovaným v literárních přehledech;

c) zvláštní pozornost musí být věnována jakýmkoliv chybějícím údajům a v neklinickém a klinickém

přehledu musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti a/nebo účinnosti, přestože některé studie chybí;

- d) v neklinickém a klinickém přehledu musí být vysvětlena relevance všech předložených údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku, který má být uveden na trh. Musí být rozhodnuto, zda může být posuzovaný přípravek považován za podobný přípravku, kterému bude udělena registrace i přes existující rozdíly;
- e) zkušenosti po uvedení na trh s jinými přípravky, které obsahují stejné složky, jsou zvláště důležité a žadatelé by na ně měli klást zvláštní důraz.

## **2. Generické přípravky**

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

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

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

## **3. Doplnující údaje požadované ve specifických situacích**

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

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

#### 4. Podobné biologické léčivé přípravky

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

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

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

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

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

---

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

#### 5. Přípravky s fixní kombinací

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

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

#### 6. Dokumentace předkládaná s žádostmi za výjimečných okolností

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

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

Tyto podmínky mohou zahrnovat následující:

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

## 7. Kombinované žádosti o registraci

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

## Část III Zvláštní přípravky

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

### 1. Biologické léčivé přípravky

#### 1.1 Přípravky pocházející z plazmy

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

##### a) Zásady

Pro účely této přílohy:

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

základní dokument o plazmě odpovídající plazmě použité jako výchozí materiál nebo surovina.

#### b) Obsah

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

##### 1. Původ plazmy

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

##### 2. Jakost a bezpečnost plazmy

- Soulad s monografiemi Evropského lékopisu.
- Zkoušení odběrů krve/plazmy a směsí na přítomnost infekčních agens, včetně informací o zkušebních metodách a v případě směsí plazmy údaje o validaci použitých zkoušek.
- Technické charakteristiky vaků pro odběr krve a plazmy, včetně informací o použitých antikoagulačních roztocích.
- Podmínky skladování a přepravy plazmy. Postupy pro karanténní sklad a/nebo dobu karantény.
- Charakterizace směsí plazmy.

##### 3. Systém zavedený mezi výrobcem přípravku pocházejícího z plazmy anebo jednotkou, která zpracovává nebo frakcionuje plazmu, na jedné straně a středisky nebo zařízeními, které odebírají a zkoušejí krev/plazmu, na druhé straně, definující podmínky jejich spolupráce a schválené specifikace.

Dále musí základní dokument o plazmě obsahovat seznam přípravků, pro které platí, ať jsou registrované nebo jsou v registračním řízení, včetně hodnocených přípravků.

#### c) Hodnocení a certifikace

- U dosud neregistrovaných přípravků předloží žadatel o registraci Ústav úplnou dokumentaci s příloženým odděleným základním dokumentem o plazmě, pokud již tento dokument neexistuje.
- Základní dokument o plazmě je předmětem vědeckého a technického hodnocení, které provede agentura. Výsledkem pozitivního hodnocení je certifikát shody základního dokumentu o plazmě s právními předpisy Společenství, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Vydaný certifikát je použitelný v celém Společenství.
- Základní dokument o plazmě musí být vždy po roce aktualizován a nově certifikován.
- Změny následně provedené v základním dokumentu o plazmě musí být hodnoceny podle podmínek a postupem stanoveným příslušným předpisem Společenství 12) o posuzování změn registrace.
- Při hodnocení přípravku Ústav přihlédne k certifikátu, obnovenému certifikátu nebo změně základního dokumentu o plazmě pro daný přípravek nebo dané přípravky.
- Odchylně od ustanovení druhé odrážky tohoto písmene v případech, kdy základní dokument o plazmě se týká pouze přípravků pocházejících z krve nebo plazmy, jejichž registrace je omezena na Českou republiku, vědecké a technické hodnocení daného základního dokumentu o plazmě provede Ústav.

---

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

## 1.2 Vakcíny

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

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

### a) Zásady

Pro účely této přílohy:

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

### b) Obsah

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

Léčivá látka

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

### c) Hodnocení a certifikace

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

vědeckému a technickému hodnocení prováděnému agenturou podle postupu stanoveného příslušným předpisem Společenství 2). V případě pozitivního hodnocení vydá agentura certifikát shody základního dokumentu o antigenu vakcíny s právními předpisy Společenství. Certifikát je použitelný v celém Společenství.

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

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

## **2. Radiofarmaka a prekurzory**

### 2.1 Radiofarmaka

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

#### Modul 3

- a) V souvislosti s kitem pro radiofarmaka, který má být radioaktivně značen po dodání výrobcem, se považuje za léčivou látku ta složka, která je určena jako nosič nebo k vazbě radionuklidu. Popis způsobu výroby kitu pro radiofarmaka zahrnuje též podrobnosti o výrobě kitu a podrobnosti o jeho doporučeném konečném zpracování na radioaktivní přípravek. Nezbytné specifikace radionuklidu se případně popíší podle obecné nebo specifické monografie Evropského lékopisu. Dále se uvedou všechny sloučeniny podstatné pro radioaktivní značení. Popíše se také struktura radioaktivně značené sloučeniny.  
U radionuklidů se vysvětlí příslušné jaderné reakce.  
U generátoru se považují za léčivé látky jak mateřský, tak dceřinný radionuklid. Uvede se obecný popis systému společně s podrobným popisem složek, které mohou ovlivnit složení nebo jakost přípravku s dceřinným radionuklidem, a dále kvalitativní a kvantitativní údaje o eluátu nebo sublimátu.
- b) Uvedou se podrobnosti o povaze radionuklidu, totožnost izotopu, pravděpodobné nečistoty, nosič, celková a měrná aktivita.
- c) Mezi výchozí materiály patří ozařované terče.
- d) Uvedou se úvahy o chemické/radiochemické čistotě a jejím vztahu k biodistribuci.
- e) Popíše se radionuklidová čistota, radiochemická čistota a měrná aktivita.
- f) U generátorů jsou požadovány podrobnosti o zkoušení mateřského a dceřinného radionuklidu. Pro eluáty generátoru musí být předloženy zkoušky pro mateřské radionuklidy a pro další složky generátorového systému.
- g) Požadavek, aby byl obsah léčivých látek vyjadřován hmotností účinných částí, platí pouze pro kity pro

radiofarmaka. Pro radionuklidy se vyjadřuje radioaktivita v jednotkách becquerel k danému datu a případně času s odkazem na časové pásmo. Uvede se typ záření.

- h) U kitů musí specifikace konečného přípravku obsahovat zkoušky ověření radioaktivního značení. Zahrnou se vhodné kontroly radiochemické a radionuklidové čistoty radioaktivně značené sloučeniny. Uvede se a stanoví se obsah jakéhokoliv materiálu podstatného pro radioaktivní značení.
- i) Uvede se informace o stabilitě u radionuklidových generátorů, kitů pro radionuklidy a radioaktivně značených přípravků. Doloží se stabilita radiofarmak ve vícedávkových lahvičkách během používání.

#### Modul 4

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

#### Modul 5

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

### 2.2 Prekurzory radiofarmak pro účely radioaktivního značení

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

#### Modul 3

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

#### Modul 4

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

Studie mutagenity radionuklidu nejsou v tomto zvláštním případě považovány za užitečné. Předloží se informace týkající se chemické toxicity a biodistribuce příslušného "studeného" nuklidu.

#### Modul 5

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

relevantní.

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

### 3. Homeopatické přípravky

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

#### Modul 3

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

##### a) Názvosloví

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

##### b) Kontrola výchozích materiálů

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

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

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

##### c) Kontrolní zkoušky konečného přípravku

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

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

##### d) Zkoušky stability

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

#### Modul 4

Ustanovení modulu 4 se použijí při zjednodušeném postupu registrace homeopatických přípravků

s následujícím upřesněním. Jakákoliv chybějící informace musí být odůvodněna, např. musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti, přestože některé studie chybí.

#### 4. Rostlinné léčivé přípravky

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

##### Modul 3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2. Rostlinné léčivé přípravky

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

## 5. Přípravky pro vzácná onemocnění

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

---

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

## Část IV Přípravky pro moderní terapie

1. Přípravky pro moderní terapii jsou definovány v čl. 2 odst. 1 písm. a) nařízení (ES) č. 1394/2007. Žádosti o jejich registraci musí být v souladu s požadavky na formát popsany v části I této přílohy.

Pro moduly 3, 4 a 5 se použijí technické požadavky na biologické léčivé přípravky stanovené v části I této přílohy. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro moderní terapii popsané v oddílech 3, 4 a 5 této části přílohy upravují, jak se požadavky uvedené v části I této přílohy vztahují na léčivé přípravky pro moderní terapii. Kromě toho byly ve vhodných případech a s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků pro moderní terapii v této části přílohy stanoveny další doplňkové požadavky pro tyto přípravky.

Vzhledem ke specifické povaze léčivých přípravků pro moderní terapii je možné stanovit úroveň kvality a neklinické i klinické údaje, které mají být uvedeny v žádosti o registraci, na základě analýzy rizik a v souladu svědeckými pokyny týkajícími se jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků.

Při analýze rizik mohou být rovněž zohledněny následující rizikové faktory: původ buněk, tzn. autologní, allogenní, xenogenní, schopnost proliferace a diferenciaci a iniciace imunitní odpovědi, úroveň buněčné manipulace, kombinace buněk s bioaktivními molekulami nebo strukturálními materiály, charakter léčivých přípravků pro genovou terapii, míra schopnosti replikace u virů nebo mikroorganismů používaných in vivo, úroveň začlenění sekvencí nukleových kyselin nebo genů do genomu, dlouhodobé působení, riziko onkogenicity a způsob podání nebo použití.

Při analýze rizik mohou být rovněž zohledněny relevantní dostupné neklinické a klinické údaje nebo zkušenosti s jinými souvisejícími léčivými přípravky pro moderní terapii. Případné odchylky od požadavků této přílohy musí být vědecky odůvodněny v modulu 2 dokumentace k žádosti. Výše uvedená analýza rizik musí být v případě použití rovněž uvedena a popsána v modulu 2. V tomto případě je nutné uvést použitou metodiku, charakter zjištěných rizik a důsledky plynoucí z přístupu založeného na analýze rizik pro program vývoje a hodnocení a je zapotřebí popsat případné odchylky od požadavků této přílohy vyplývající z analýzy rizik.

## 2. Definice

Pro účely této přílohy se kromě definic uvedených v nařízení (ES) č. 1394/2007 použije následující definice

2.1. léčivých přípravků pro genovou terapii 18), kterými se rozumějí biologické léčivé přípravky, s výjimkou vakcín proti infekčním onemocněním, které mají následující vlastnosti:

- a) obsahují léčivou látku, která obsahuje rekombinantní nukleovou kyselinu používanou u lidí nebo podávanou lidem k regulaci, opravě, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence, nebo z takové rekombinantní nukleové kyseliny sestává, a
- b) jejich terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahují, nebo na produkt genetické exprese této sekvence,

2.2. léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii 18), kterými se rozumějí biologické léčivé přípravky, které mají následující vlastnosti:

- a) obsahují buňky nebo tkáně, které byly předmětem zásadní manipulace, čímž došlo ke změně biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností významných pro

zamýšlené klinické použití, nebo buňky nebo tkáně, které nejsou určeny k použití pro stejnou základní funkci u příjemce a dárce, nebo z takových buněk nebo tkání sestávají, přičemž za zásadní manipulace se zejména nepovažují manipulace uvedené v příloze č. 1 přímo použitelného předpisu Evropské unie 19), a

b) jsou prezentovány tak, že mají vlastnosti pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku v případě onemocnění na základě farmakologického, imunologického nebo metabolického působení svých buněk nebo tkání, nebo jsou za tímto účelem používány u lidí nebo podávány lidem.

### 3. Zvláštní požadavky týkající se modulu 3

#### 3.1. Zvláštní požadavky na veškeré léčivé přípravky pro moderní terapii

K žádosti o registraci léčivého přípravku pro moderní terapii se uvede popis systému sledovatelnosti, který hodlá držitel rozhodnutí o registraci vytvořit a udržovat, aby zajistil možnost sledování jednotlivého přípravku a jeho výchozích materiálů a surovin včetně všech látek přicházejících do styku s buňkami nebo tkáněmi, které může obsahovat, od zdroje, přes výrobu, balení, skladování, přepravu, až po dodání do zdravotnického zařízení, kde je přípravek používán.

Systém sledovatelnosti má být komplementární a slučitelný s požadavky stanovenými v zákoně č. 296/2008 Sb. o lidských tkáních a buňkách, ve znění pozdějších předpisů, a vyhláškou č. 422/2008 Sb. o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka, pokud jde o lidské buňky a tkáně s výjimkou krevních buněk, a v zákoně č. 378/2007 Sb. o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, a jeho prováděcími předpisy, pokud jde o lidské krevní buňky.

#### 3.2. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

##### 3.2.1. Konečný přípravek, léčivá látka a výchozí materiály

3.2.1.1. Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaný mikroorganismus nebo virus.

Konečný léčivý přípravek sestává ze sekvence nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaného mikroorganismu nebo viru v konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití. Konečný léčivý přípravek může být kombinován se zdravotnickým prostředkem nebo aktivním implantabilním zdravotnickým prostředkem.

Léčivá látka sestává ze sekvence nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaného mikroorganismu nebo viru.

##### 3.2.1.2. Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující geneticky modifikované buňky

Konečný léčivý přípravek sestává z geneticky modifikovaných buněk v konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití. Konečný léčivý přípravek může být kombinován se zdravotnickým prostředkem nebo aktivním implantabilním zdravotnickým prostředkem.

Léčivá látka sestává z buněk geneticky modifikovaných jedním z přípravků popsaných v bodě 3.2.1.1.

##### 3.2.1.3.

V případě přípravků sestávajících z virů nebo virových vektorů jsou výchozími materiály složky, z nichž je virový vektor získán, to znamená matečná inokula viru či virového vektoru nebo plasmidy použité k transfekci hostitelských buněk a banka základních buněk od těchto hostitelských buněk.

#### 3.2.1.4.

V případě přípravků sestávajících z plasmidů, nevirových vektorů a geneticky modifikovaných mikroorganismů s výjimkou virů nebo virových vektorů jsou výchozími materiály složky použité k vygenerování produkční buňky, to znamená plasmid, hostitelská bakterie a banka základních buněk rekombinantních mikrobiálních buněk.

#### 3.2.1.5.

V případě geneticky modifikovaných buněk jsou výchozími materiály složky používané k získání geneticky modifikovaných buněk, kterými jsou výchozí materiály k produkci vektorových, vektorových a lidských nebo zvířecích buněk. Od systému banky použitého k produkci vektoru se použijí zásady správné výrobní praxe.

#### 3.2.2. Zvláštní požadavky

Kromě splnění požadavků stanovených v oddíle 3.2.1. a 3.2.2. části I této přílohy dokumentace předkládaná k žádosti o registraci léčivého přípravku pro genovou terapii obsahuje

- a) informace o všech výchozích materiálech použitých k výrobě léčivé látky, včetně přípravků nezbytných pro genetickou modifikaci lidských nebo zvířecích buněk a podle potřeby následnou kultivaci a konzervaci geneticky modifikovaných buněk, s ohledem na případnou absenci purifikačních kroků,
- b) údaje o genetické modifikaci, sekvenční analýze, oslabení virulence, tropismu pro zvláštní tkáň a typy buněk, závislosti mikroorganismu nebo viru na buněčném cyklu, patogenitě a vlastnostech rodičovského kmene v případě přípravků obsahujících mikroorganismus nebo virus
- c) v příslušných oddílech dokumentace popis nečistot z výrobního procesu a nečistoty související s přípravkem, zejména virové kontaminanty schopné replikace, pokud daný vektor nemá být schopen replikace,
- d) u léčivých přípravků sestávajících z plasmidů, údaje o kvantifikaci různých forem plasmidů po celou dobu použitelnosti léčivého přípravku,
- e) u geneticky modifikovaných buněk, zhodnocení výsledků zkoušek na vlastnosti buněk před genetickou modifikací a po ní a před případnými následnými postupy zmrazení či skladování a po nich.

V případě geneticky modifikovaných buněk se kromě zvláštních požadavků na léčivé přípravky pro genovou terapii použijí jakostní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství uvedené v oddíle 3.

### 3.3. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství

#### 3.3.1. Konečný přípravek, léčivá látka a výchozí materiály

Konečný léčivý přípravek se sestává z léčivé látky ve vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití a v konečné kombinaci v případě kombinovaných léčivých přípravků pro moderní terapii.

Léčivá látka se skládá z upravených buněk nebo tkání.

Za výchozí materiály pro konečný léčivý přípravek se považují další látky, zejména nosné struktury, matrice, zdravotnické prostředky, biomateriály, biomolekuly a jiné složky, v kombinaci s manipulovanými buňkami, jichž jsou integrální součástí, přičemž nemusí být biologického původu.

Materiály použité při výrobě léčivé látky, zejména kultivační média, růstové faktory, které nemají být součástí léčivé látky, se považují za suroviny.

### 3.3.2. Zvláštní požadavky

Dokumentace k registraci léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii a přípravků tkáňového inženýrství splňuje, kromě požadavků stanovených v oddílech 3.2.1. a 3.2.2. části I této přílohy, požadavky na:

#### 3.3.2.1. výchozí materiály sestávající se

- a) ze souhrnných informací o darování, odběru a vyšetření lidských tkání a buněk v souladu s ustanoveními zákona č. 296/2008 Sb., ve znění pozdějších předpisů, a vyhlášky č. 422/2008 Sb., použitých jako výchozí materiály; pokud jsou jako výchozí materiály použity jiné než zdravé buňky nebo tkáně, zejména rakovinné tkáně, je třeba jejich použití zdůvodnit,
- b) v případě směsi allogenních buněčných populací, z popisu způsobu vytváření směsí a opatření k zajištění jejich sledovatelnosti,
- c) v rámci validace výrobního procesu, z charakterizace léčivé látky a konečného přípravku, vývoje zkoušek, stanovení specifikací a stability, kde je nutné zohlednit potenciální variabilitu způsobenou lidskými nebo zvířecími tkáněmi a buňkami,
- d) v případě xenogenních přípravků pocházejících z živočišných buněk z poskytnutí informace o původu zvířat, zejména zeměpisném původu, chovu zvířat, jejich stáří, zvláštních kritériích přijatelnosti, opatřeních směřujících k prevenci a k sledování infekcí u zvířecích dárců, o zkoušení zvířat na přítomnost infekčních agens, včetně vertikálně přenášených mikroorganismů a virů, a informace o důkazech vhodnosti chovných zařízení,
- e) u přípravků pocházejících z buněk geneticky modifikovaných zvířat z popisu zvláštní vlastnosti buněk související s genetickou modifikací, kde se uvede podrobný popis metodiky tvorby a charakterizace transgenního zvířete,
- f) v případě genetické modifikace buněk z technických požadavků uvedených v oddíle 3.2.,
- g) z popisu a odůvodnění v případě zkoušení nějaké další látky, zejména nosné struktury, matrice, zdravotnické prostředky, biomateriály, biomolekuly nebo jiné složky, které jsou v kombinaci s upravenými buňkami, jichž jsou integrální součástí,
- h) v případě nosných struktur, matric a zdravotnických prostředků, na které se vztahuje definice zdravotnického prostředku nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, z informace požadované v rámci oddílu 3.4. pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii.

#### 3.3.2.2. výrobní proces sestávající se

- a) z validace procesu zajišťující shodu mezi jednotlivými šaržemi a shodu procesů, funkční integritu buněk během celé výroby a přepravy až do okamžiku aplikace nebo podání a náležitý stav diferenciaci, a
- b) u buněk kultivovaných přímo uvnitř matrice, nosné struktury nebo zdravotnického prostředku nebo na matici, nosné struktury nebo zdravotnickém prostředku, z informace o validaci procesu kultivace

buněk, pokud jde o pěstování buněk, funkci a integritu kombinace.

#### 3.3.2.3. charakterizaci a strategii kontroly sestávající se z

- a) podstatné informace o charakterizaci buněčné populace nebo směsi buněk s ohledem na totožnost, čistotu, zejména cizí mikrobiální agens a buněčné kontaminanty, životaschopnost, účinnost, karyologii a tumorigenitu a způsobilost pro zamýšlené léčebné použití, včetně prokázání genetické stability buněk,
- b) kvalitativních a pokud možno kvantitativních údajů o nečistotách souvisejících s přípravkem a nečistotách z výrobního procesu a o všech materiálech, které by mohly během výroby vyvolat přítomnost rozkládaných produktů, včetně odůvodnění rozsahu stanovení nečistot,
- c) odůvodnění, pokud určité zkoušky pro propuštění nelze provést na léčivé látce nebo konečném přípravku, ale pouze na klíčových meziproduktech nebo jako zkoušky v průběhu výrobního procesu,
- d) charakterizace dopadu biologicky aktivních molekul jako jsou růstové faktory a cytokiny a jejich interakce s jinými složkami léčivé látky, pokud jsou tyto bioaktivní molekuly součástí přípravku pocházejícího z buněk,
- e) informace o stavu diferenciaci, strukturálním a funkčním uspořádání buněk a případně vytvořené extracelulární matrici, je-li součástí zamýšlené funkce trojrozměrná struktura; daná informace je součástí charakterizace pro tyto přípravky pocházející z buněk; podle potřeby se fyzikálně-chemická charakterizace doplní neklinickými hodnoceními.

#### 3.3.2.4. pomocné látky

V případě pomocných látek používaných v buněčných nebo tkáňových léčivých přípravcích, zejména složky transportního média, se používají požadavky na nové pomocné látky stanovené v části I této přílohy, pokud neexistují údaje o interakcích mezi buňkami nebo tkáněmi a pomocnými látkami.

#### 3.3.2.5. vývojové studie

Popis vývojového programu se musí týkat volby materiálů a procesů, a to zejména s ohledem na integritu buněčné populace v konečném složení.

#### 3.3.2.6. referenční materiály

Pro danou léčivou látku a konečný přípravek je doložen a charakterizován referenční standard, který je pro ně podstatný a specifický.

### 3.4. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky

3.4.1. Léčivý přípravek pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky podle článku 7 nařízení (ES) č. 1394/2007.

Součástí dokumentace předkládané k žádosti o registraci léčivého přípravku pro moderní terapii obsahujícího zdravotnické prostředky je

- a) popis fyzikálních vlastností a účinku přípravku,
- b) popis metod vývoje přípravku, popis interakce a kompatibility mezi geny, buňkami nebo tkáněmi a strukturálními složkami.

3.4.2. Kombinované léčivé přípravky pro moderní terapii podle čl. 2 odst. 1 písm. d) nařízení (ES) č.

1394/2007

Pro buněčnou nebo tkáňovou část kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii se použijí zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství uvedené v oddíle 3.3. a v případě geneticky modifikovaných buněk se použijí zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii uvedené v oddíle 3.2.

Zdravotnický prostředek nebo aktivní implantabilní zdravotnický prostředek může být integrální součástí léčivé látky. V případě, že je zdravotnický prostředek nebo aktivní implantabilní zdravotnický prostředek v okamžiku výroby, aplikace nebo podání konečného přípravku kombinován s příslušnými buňkami, považuje se za integrální součást konečného přípravku.

Součástí dokumentace předkládané k žádosti o registraci kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii jsou informace týkající se zdravotnického prostředku nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je integrální součástí léčivé látky nebo konečného přípravku, jež jsou podstatné pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii. Tyto informace zahrnují:

- a) informace o volbě a zamýšlené funkci zdravotnického prostředku nebo implantabilního zdravotnického prostředku s jinými složkami přípravku,
- b) prokázání shody zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, se základními požadavky stanovenými v příloze č. 1 nařízení vlády č. 336/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na zdravotnické prostředky, ve znění pozdějších předpisů, nebo shody aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, se základními požadavky stanovenými v příloze č. 1 nařízení vlády č. 154/2004 Sb., kterým se stanoví požadavky na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky, ve znění pozdějších předpisů,
- c) případně prokázání souladu zdravotnického prostředku nebo implantabilního zdravotnického prostředku s požadavky týkajícími se TSE stanovenými v zákoně č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění zákona č. 205/2002 Sb., a nařízení vlády č. 251/2003 Sb., kterým se mění některá nařízení vlády vydaná k provedení zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů, ve znění nařízení vlády č. 336/2004 Sb.,
- d) jsou-li k dispozici, výsledky případného posouzení zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, které provedl subjekt v souladu se zákonem č. 123/2000 Sb. o zdravotnických prostředcích, ve znění pozdějších předpisů, a jeho prováděcími předpisy.

Subjekt, který provedl posouzení podle písmene d) tohoto oddílu, poskytne na vyzvání příslušného orgánu, který danou žádost posuzuje, veškeré informace související s výsledky posouzení v souladu se zákonem č. 123/2000 Sb., ve znění pozdějších předpisů, a jeho prováděcími předpisy. Může se jednat o informace a dokumenty obsažené v dotčené žádosti o posouzení shody, podstatné pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii jako celku.

#### 4. Zvláštní požadavky týkající se modulu 4

##### 4.1. Zvláštní požadavky na veškeré léčivé přípravky pro moderní terapii

Z důvodu jedinečných a rozmanitých strukturálních a biologických vlastností léčivých přípravků pro moderní terapii nemusí být požadavky části I modulu 4 této přílohy ohledně farmakologických a

toxikologických zkoušek léčivých přípravků vždy vhodné. Technické požadavky v oddílech 4.1., 4.2. a 4.3. níže vysvětlují, jak se požadavky uvedené v části I této přílohy vztahují na léčivé přípravky pro moderní terapii. Ve vhodných případech a s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků pro moderní terapii byly stanoveny doplňkové požadavky.

V neklinickém přehledu musí být vysvětleno a opodstatněno odůvodnění neklinického vývoje a kritéria použitá pro výběr příslušných druhů a modulů in vitro a in vivo. Zvolený zvířecí model/modely může zahrnovat zvířata se sníženou imunitou, zvířata s cíleně inaktivovaným knock-out genem, či zvířata humanizovaná nebo transgenní. Zváží se použití homologních modelů, zejména buňky myši analyzované u myši nebo modely napodobující onemocnění, především pro studie imunogenity a imunotoxicity.

Kromě požadavků uvedených v části I je obsahem dokumentace předkládané k žádosti o registraci prokázání bezpečnosti, vhodnost a biokompatibilita všech strukturálních složek jako jsou matrice, nosné struktury a zdravotnické prostředky a případných dalších látek jako jsou buněčné přípravky, biomolekuly, biomateriály a chemické látky, které jsou přítomny v konečném přípravku. Zohlední se jejich fyzikální, mechanické, chemické a biologické vlastnosti.

#### 4.2. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

Za účelem určení rozsahu a typu neklinických studií nezbytných ke stanovení vhodné úrovně neklinických údajů o bezpečnosti se přihlíží k charakteru a typu léčivého přípravku pro genovou terapii.

##### 4.2.1. Farmakologie

Součástí dokumentace předkládané k žádosti o registraci léčivých přípravků pro genovou terapii je

- a) studie o působení in vitro a in vivo týkající se navrženého léčebného použití farmakodynamické studie pro průkaz koncepce, s použitím modelů u příslušných druhů zvířat, které mají prokázat, že sekvence nukleové kyseliny dosáhne svého zamýšleného cíle, tj. cílového orgánu nebo buněk a uskuteční svou zamýšlenou funkci, tzn. úroveň exprese a funkční působení. V rámci studie se poskytnou údaje o trvání účinku sekvence nukleové kyseliny a o navržených schématech dávkování v klinických studiích,
- b) studie k potvrzení specifity a trvání působení a účinnosti v cílových buňkách a tkáních v případě, že má léčivý přípravek pro genovou terapii působit selektivně nebo cíleně.

##### 4.2.2. Farmakokinetika

- a) Studie biodistribuce zahrnuje hodnocení persistence, clearance a mobilizace. Dále součástí studie biodistribuce je doložení údajů o riziku přenosu přes zárodečnou linii.
- b) Společně s posouzením rizika pro životní prostředí jsou uvedeny údaje o hodnocení vylučování a rizika přenosu na třetí strany, není-li jejich neposkytnutí řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

##### 4.2.3. Toxikologie

- a) U konečného léčivého přípravku pro genovou terapii se posuzuje jeho toxicita. Kromě toho se v závislosti na typu přípravku zohlední jednotlivá zkoušení léčivé látky a pomocných látek a zhodnotí se účinek in vivo u látek odvozených od exprimované sekvence nukleové kyseliny, které nejsou určeny pro fyziologickou funkci.
- b) Studie toxicity po jedné dávce mohou být kombinovány s farmakologickými a farmakokinetickými studiemi bezpečnosti, například k hodnocení persistence.

- c) Studie toxicity po opakovaných dávkách jsou uvedeny v případech, že je zamýšleno opakované dávkování u lidí. Způsob a schéma podávání musí přesně odpovídat plánovanému klinickému dávkování. V případech, kdy jednorázové dávkování může u lidí způsobit prodloužené působení sekvence nukleové kyseliny, se zváží studie toxicity po opakovaných dávkách. Trvání studií může být delší než v případě standardních studií toxicity v závislosti na persistenci léčivého přípravku pro genovou terapii a očekávaných potenciálních rizicích. V tomto případě je uvedeno odůvodnění doby trvání studie.
- d) Součástí studie toxicity je doložení vyhodnocení zkoušek léčivého přípravku pro genovou terapii na genotoxicitu. Nicméně standardní studie genotoxicity se provádějí pouze v případech, kdy jsou nezbytné pro zkoušky určité nečistoty nebo složky přenašeče.
- e) Součástí studie toxicity je doložení vyhodnocení zkoušek léčivého přípravku pro genovou terapii na karcinogenitu. Standardní celoživotní studie karcinogenity u hlodavců se nepožadují. Nicméně musí být v závislosti na typu přípravku zhodnocen v příslušných in vivo anebo in vitro modelech in vivo/in vitro tumorogenní potenciál.
- f) Reprodukční a vývojová toxicita: je doložena studií účinků na fertilitu a reprodukční funkci, studií embryonální či fetální a perinatální toxicity a studií přenosu přes zárodečnou linii, není-li jejich neposkytnutí řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.
- g) Doplňkové studie toxicity
1. Studie integrace:  
Pro každý léčivý přípravek pro genovou terapii se poskytnou studie integrace, pokud není neposkytnutí těchto studií vědecky odůvodněno, například protože sekvence nukleových kyselin neproniknou do buněčného jádra. Studie integrace se provedou v případě léčivých přípravků pro genovou terapii, u nichž se sice neočekává schopnost integrace, avšak údaje o biodistribuci naznačují riziko přenosu přes zárodečnou linii.
  2. Imunogenita a imunotoxicita:  
Součástí studie na toxicitu je doložení výzkumu potenciálních imunogenních a imunotoxických účinků.

#### 4.3. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství

##### 4.3.1. Farmakologie

- a) Primární farmakologickou studií je doložen průkaz koncepce. Prozkoumá se interakce přípravků pocházejících z buněk s okolní tkání.
- b) Stanoví se množství přípravku potřebné k dosažení předpokládaného účinku, to je efektivní dávka a v závislosti na typu přípravku frekvence podávání.
- c) Zohlední se sekundární farmakologické studie ke zhodnocení potenciálních fyziologických účinků, které nesouvisí s předpokládaným léčebným účinkem léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii a přípravku tkáňového inženýrství nebo dalších látek, neboť kromě sledování bílkoviny může dojít k vyloučení biologicky aktivních molekul, nebo sledovaná bílkovina může mít nežádoucí cílová místa.

##### 4.3.2. Farmakokinetika

- a) Konvenční farmakokinetické studie k hodnocení absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování se nepožadují, pokud jsou vyhodnoceny parametry jako životaschopnost, délka života, distribuce, růst, diferenciaci a migraci, není-li jejich nezhodnocení řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku,
- b) V případě léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii a přípravků tkáňového inženýrství, které produkují systémově aktivní biomolekuly, se zhodnotí distribuce, trvání a úroveň exprese těchto

molekul.

#### 4.3.3. Toxikologie

- a) U konečného léčivého přípravku se posuzuje jeho toxicita. Zohlední se jednotlivá zkoušení léčivé látky, pomocných látek, dalších látek a případných nečistot z výrobního procesu.
- b) V případě, že je trvání pozorování delší než v případě standardních studií toxicity, zohlední se rovněž očekávaná životnost léčivého přípravku, společně s jeho farmakodynamickým a farmakokinetickým profilem. V tomto případě je uvedeno odůvodnění doby trvání studie.
- c) Konvenční studie karcinogenity a genotoxicity se požadují, pouze v souvislosti s tumorogenním potenciálem přípravku.
- d) Doloží se výzkum na potenciální imunogenní a imunotoxické účinky léčivého přípravku.
- e) V případě přípravků pocházejících z buněk a obsahujících zvířecí buňky je třeba vyřešit související specifické otázky týkající se bezpečnosti, jako je přenos xenogenních patogenů na člověka.

### 5. Zvláštní požadavky týkající se modulu 5

#### 5.1. Zvláštní požadavky na veškeré léčivé přípravky pro moderní terapii

5.1.1. Zvláštní požadavky v tomto oddíle části IV jsou doplňkovými požadavky k požadavkům stanoveným v modulu 5 v části I této přílohy.

5.1.2. Pokud klinická aplikace léčivých přípravků pro moderní terapii vyžaduje zvláštní souběžnou léčbu a zahrnuje chirurgické zákroky, léčebný postup se zhodnotí a popíše jako celek, včetně informace o standardizaci a optimalizaci těchto postupů během klinického vývoje.

Pokud zdravotnické prostředky použité během chirurgických zákroků k aplikaci, implantaci nebo podání léčivého přípravku pro moderní terapii by mohly mít dopad na účinnost nebo bezpečnost léčivého přípravku pro moderní terapii, je třeba poskytnout informace o těchto zdravotnických prostředcích.

Stanoví se specifická odborná způsobilost nutná k provedení aplikace, implantace, podání nebo navazujících opatření. Podle potřeby se doloží plán proškolení zdravotnických pracovníků ohledně postupů použití, aplikace, implantace nebo podání těchto přípravků.

5.1.3. Pokud se vzhledem k charakteru léčivých přípravků pro moderní terapii jejich výrobní proces v průběhu klinického vývoje změní, mohou být vyžádány doplňkové studie k prokázání srovnatelnosti.

5.1.4. V průběhu klinického vývoje je třeba vyhodnotit rizika vyplývající z potenciálních infekčních agens nebo použití materiálu živočišného původu a přijmout opatření ke snížení takových rizik.

5.1.5. Volba dávek a rozvrh použití jsou stanoveny na základě studií dávkování.

5.1.6. Účinnost navržených indikací je podložena příslušnými výsledky z klinických studií s využitím klinicky významných parametrů pro zamýšlené použití. V určitých klinických podmínkách může být požadován důkaz dlouhodobé účinnosti a poskytnutí strategie hodnocení dlouhodobé účinnosti.

5.1.7. V plánu řízení rizik je uvedena strategie dlouhodobého sledování bezpečnosti a účinnosti.

5.1.8. V případě kombinovaných léčivých přípravků pro moderní terapii jsou studie bezpečnosti a

účinnosti navržený a prováděny pro kombinovaný přípravek jako celek.

## 5.2. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

### 5.2.1. Farmakokinetické studie u lidí

Farmakokinetické studie u lidí zahrnují následující aspekty:

- a) studie vylučování k řešení otázky vylučování léčivých přípravků pro genovou terapii;
- b) studie biodistribuce;
- c) farmakokinetické studie léčivého přípravku a funkčních skupin odpovědných za expresi genů zejména exprimované bílkoviny nebo reprezentativní "podpisové" genomové sekvence.

### 5.2.2. Farmakodynamické studie u lidí

Farmakodynamické studie u lidí se musí zabývat expresí a funkcí sekvence nukleové kyseliny po podání léčivého přípravku pro genovou terapii.

### 5.2.3. Studie bezpečnosti se zabývají následujícími aspekty:

- a) výskytem vektoru schopného replikace;
- b) výskytem nových kmenů;
- c) přeskupením stávajících genomových sekvencí;
- d) neoplastickou proliferaci způsobenou inzerční mutagenicitou.

## 5.3. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii

5.3.1. Léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definovaných aktivních molekul.

V případě léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definovaných aktivních molekul, je nutné se zabývat farmakokinetickým profilem, zejména distribucí, trváním a úrovní exprese těchto molekul, pokud je to možné.

5.3.2. Biodistribuce, persistence a dlouhodobé přihojení složek léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii.

V průběhu klinického vývoje je nutné se zabývat biodistribucí, persistencí a dlouhodobým přihojením složek léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii.

### 5.3.3. Studie bezpečnosti

Studie bezpečnosti se zabývají následujícími aspekty:

- a) distribucí a přihojením po podání;
- b) ektopickým přihojením;
- c) onkogenní transformací a věrností buněk či tkání k příslušné linii.

## 5.4. Zvláštní požadavky na přípravky tkáňového inženýrství

### 5.4.1. Farmakokinetické studie

Pokud pro přípravky tkáňového inženýrství nejsou relevantní konvenční farmakokinetické studie, je nutné se v průběhu klinického vývoje zabývat biodistribucí, persistencí a rozkladem složek přípravků tkáňového inženýrství.

#### 5.4.2. Farmakodynamické studie

Farmakodynamické studie jsou navrženy a uzpůsobeny vždy s ohledem na specifické vlastnosti přípravků tkáňového inženýrství, které jsou doloženy údaji o průkazu koncepce a kinetice přípravku k dosažení zamýšlené regenerace, reparace nebo výměny. Vhodné farmakodynamické markery související se zamýšlenou funkcí a strukturou se zohlední.

#### 5.4.3. Studie bezpečnosti

Použije se oddíl 5.3.3.

-----  
18) Směrnice Komise 2009/120/ES ze dne 14. září 2009, kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o léčivé přípravky pro moderní terapii.

19) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004.

-----

## **Příloha č. 2**

### **Požadavky na registrační dokumentaci pro veterinární přípravky**

#### **Hlava I**

#### **Požadavky na veterinární přípravky jiné než imunologické veterinární přípravky**

Není-li v Hlavě III stanoveno jinak, vztahují se ustanovení této Hlavy na veterinární přípravky jiné než imunologické veterinární přípravky

#### **Část 1:**

#### **Souhrn registrační dokumentace**

##### **A. Administrativní údaje**

Veterinární přípravek, který je předmětem žádosti o registraci, je určen svým názvem a názvem léčivé látky či léčivých látek společně se silou a lékovou formou, způsobem a cestou podání a popisem konečného prodejního balení přípravku, včetně balení, označení na obalu a příbalové informace.

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

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

K administrativním údajům se připojí kopie povolení výroby pro všechna místa výroby, která se účastní výroby daného přípravku, a dále seznam zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopiemi všech souhrnů údajů o přípravku podle § 3 odst. 1 zákona, jak byly schváleny členskými státy, a seznamem zemí, ve kterých byla žádost předložena nebo zamítnuta.

## **B. Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace**

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku podle přílohy č. 3 této vyhlášky.

Navržený text označení na vnitřním či vnějším obalu se předloží podle přílohy č. 5 této vyhlášky, spolu s příbalovou informací podle přílohy č. 4 této vyhlášky, pokud je tato požadována podle § 37 odst. 3 zákona. Žadatel dále předloží jeden nebo více vzorků nebo návrhů prodejního balení všech vnitřních a vnějších obalů, ve kterých má být veterinární přípravek uváděn na trh v českém jazyce, v odůvodněném případě v jednom z úředních jazyků Evropské unie. Po dohodě s Veterinárním ústavem lze návrhy prodejního balení předložit pouze v černobílém provedení a v elektronické podobě.

## **C. Podrobné a kritické souhrny**

V souladu s § 26 odst. 6 zákona se předloží podrobné a kritické souhrny výsledků farmaceutických (fyzikálně-chemických, biologických či mikrobiologických) zkoušek, zkoušek bezpečnosti a zkoušek reziduí, předklinických zkoušení a klinických hodnocení a zkoušek, kterými se hodnotí možná rizika veterinárního přípravku pro životní prostředí.

Každý podrobný a kritický souhrn musí být vypracován s ohledem na stav vědeckého poznání v době podání žádosti. Každý takový souhrn obsahuje vyhodnocení všech zkoušek a hodnocení, které tvoří dokumentaci k žádosti o registraci, a postihuje veškeré otázky, které mohou mít význam pro posouzení jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárního přípravku. Souhrn vždy obsahuje podrobné výsledky zkoušek a hodnocení a přesné odkazy na publikované údaje.

Veškeré důležité údaje se shrnou v dodatku, včetně úpravy do tabulek nebo grafu, je-li to možné. Podrobné a kritické souhrny a dodatky obsahují vždy přesné křížové odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.

Podrobné a kritické souhrny jsou vždy opatřeny podpisem a jsou datovány a jsou k nim vždy připojeny informace o vzdělání, školení a profesních zkušenostech autora. Uvede se profesní vztah autora k žadateli.

Pokud je léčivá látka obsažena v humánním přípravku registrovaném v souladu s požadavky přílohy č. 1 této vyhlášky může celkový souhrn o jakosti podle modulu 2 oddílu 2.3 této přílohy v případě

potřeby nahradit souhrn týkající se dokumentace související s léčivou látkou nebo přípravkem.

Pokud Veterinární ústav pokynem stanoví, že chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace o konečném přípravku mohou být v registrační dokumentaci uvedeny pouze ve formátu společného technického dokumentu, může být podrobný a kritický souhrn výsledků farmaceutických zkoušek předložen v podobě celkového souhrnu o jakosti.

V případě, že je přípravek určen pro minoritní druhy zvířat nebo pro minoritní indikace, lze formát celkového souhrnu o jakosti použít bez předchozího souhlasu Veterinárního ústavu.

## **Část 2: Farmaceutické [fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické informace (jakost)]**

### **Obecné zásady a požadavky**

Údaje a dokumenty, které musí být přiloženy k žádostem o registraci podle § 26 odst. 5 písm. i) bod 1 se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

Farmaceutické (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické) údaje pro léčivou látku či léčivé látky a pro konečný veterinární přípravek obsahují informace o výrobním procesu, charakteristikách a vlastnostech, postupech a požadavcích kontroly jakosti, stability, jakož i popis složení, vývoje a úpravy veterinárního přípravku.

Použijí se všechny články, včetně obecných článků a obecných kapitol Evropského lékopisu, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, lékopisu členského státu.

Všechny zkušební postupy musí splňovat kritéria pro analýzu a kontrolu jakosti výchozích surovin a konečného přípravku a měly by přihlížet k zavedeným pokynům a požadavkům. Předloží se výsledky validačních studií.

Všechny zkušební postupy musí být popsány dostatečně přesně a podrobně, aby je bylo možné opakovat při kontrolních zkouškách prováděných na žádost Veterinárního ústavu; jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity, musí být dostatečně podrobně popsány, popřípadě s přiloženým nákresem. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy. V případě zkušebních postupů uvedených v Evropském lékopisu nebo lékopisu členského státu může být tento popis nahrazen přesným odkazem na příslušný lékopis.

Pokud je to vhodné, použijí se chemické a biologické referenční materiály Evropského lékopisu. Pokud jsou použity jiné referenční přípravky a standardy, musí být identifikovány a podrobně popsány.

Pokud je léčivá látka obsažena v humánním přípravku registrovaném v souladu s požadavky přílohy I směrnice 2001/83/ES v platném znění 1), mohou chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace podle modulu 3 této směrnice v případě potřeby nahradit dokumentaci týkající se léčivé látky nebo konečného přípravku.

Chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace pro léčivou látku nebo konečný přípravek mohou být obsaženy v registrační dokumentaci ve formátu společného technického dokumentu pouze tehdy, jestliže tak Veterinární ústav stanoví v pokynu Veterinárního ústavu.

V případě, že je přípravek určen pro minoritní druh zvířete nebo pro minoritní indikaci, může být formát společného technického dokumentu využit bez předchozího souhlasu Veterinárního ústavu.

-----  
1) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES ze dne 27. ledna 2003, kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, vyšetření, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek a kterou se mění směrnice 2001/83/ES.

Směrnice Komise 2003/63/ES ze dne 25. června 2003, kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/24/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o tradiční rostlinné léčivé přípravky.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/27/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/28/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků.

Směrnice Komise 2009/9/ES ze dne 10. února 2009, kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků.

Směrnice Komise 2006/130/ES ze dne 11. prosince 2006, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES, pokud jde o stanovení kritérií pro vyjmutí některých veterinárních léčivých přípravků pro zvířata určená k produkci potravin z požadavku na výdej na veterinární předpis.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/35/ES ze dne 23. dubna 2009 o barvivech, která mohou být přidávána do léčivých přípravků.

Směrnice Komise 2009/120/ES ze dne 14. září 2009, kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o léčivé přípravky pro moderní terapie.

## **A. Kvalitativní a kvantitativní údaje o složkách**

### **1. Kvalitativní údaje**

"Kvalitativními údaji" o všech složkách léčivého přípravku se rozumí označení nebo popis:

- léčivé látky či léčivých látek,
- pomocné látky či pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, adjuvans, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, látek pro úpravu chuti a vůně,
- složek vnější vrstvy veterinárních přípravků určených k požití nebo jinému podání zvířatům - tobolky, želatinové tobolky.

Tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o vnitřním obalu a popřípadě vnějším obalu, a

popřípadě o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí kterých bude veterinární přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.

## 2. Obvyklá terminologie (názvosloví)

Obvyklou terminologií, která se má používat při popisu složek veterinárních přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení § 26 odst. 5 písm. b) zákona rozumí:

- v případě složek uvedených v Evropském lékopisu nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopisu jednoho z členských států, hlavní název příslušného článku s odkazem na daný lékopis,
- v případě ostatních složek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací (WHO), který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo, pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; složky, které nemají mezinárodní nechráněný název nebo přesné vědecké označení, se popisují údaji o tom, jak a z čeho se připravují, s případným doplněním jakýchkoli jiných důležitých podrobností,
- v případě barviv označení "E" kódem, který je jim přidělen podle jiného právního předpisu 13a).

## 3. Kvantitativní údaje

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

Jednotky biologické aktivity se používají pro látky, které nemohou být chemicky definovány.

Pokud byla definována Světovou zdravotnickou organizací, používá se mezinárodní jednotka biologické aktivity. Nebyla-li definována mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické aktivity tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o aktivitě látek, vždy, když je to možné za použití jednotek Evropského lékopisu.

Je-li to možné, uvede se biologická aktivita na jednotku hmotnosti nebo objemu. Tyto informace se doplní:

- v případě jednodávkových přípravků hmotností nebo jednotkami biologické aktivity každé léčivé látky v jednom vnitřním obalu s přihlédnutím k využitelnému objemu přípravku, popřípadě po rekonstituci,
- v případě veterinárních přípravků podávaných po kapkách hmotností nebo jednotkami biologické aktivity každé léčivé látky obsažené v jedné kapce či v počtu kapek odpovídajícím 1 ml nebo 1 g přípravku,
- v případě sirupů, emulzí, granulovaných přípravků a jiných lékových forem podávaných v odměřeném množství hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé léčivé látky v odměřeném množství.

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

3.3 U veterinárních přípravků obsahujících léčivou látku, která je v některém členském státu poprvé předmětem žádosti o registraci, se systematicky vyjadřuje obsah léčivé látky, jde-li o sůl nebo hydrát, hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly. Kvantitativní složení všech veterinárních

přípravků následně registrovaných v členských státech musí být pro tutéž léčivou látku uvedeno stejným způsobem.

#### 4. Farmaceutický vývoj

Předloží se vysvětlení týkající se volby složení, složek, vnitřního obalu, možného dalšího obalu, popřípadě vnějšího obalu, zamýšlené funkce pomocných látek v konečném přípravku a způsobu výroby konečného přípravku. Toto vysvětlení se doloží vědeckými údaji o farmaceutickém vývoji. Uvede se nadsazení s jeho odůvodněním. Musí se prokázat, že mikrobiologické vlastnosti (mikrobiologická čistota a antimikrobní aktivita) a pokyny k použití jsou vhodné pro zamýšlené použití veterinárního přípravku, jak je stanoveno v dokumentaci k žádosti o registraci.

---

*13a) Vyhláška č. 4/2008 Sb., kterou se stanoví druhy a podmínky použití přídatných látek a extrakčních rozpouštědel při výrobě potravin.*

#### **B. Popis způsobu výroby**

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

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

Pro tento účel musí popis obsahovat alespoň:

- uvedení jednotlivých stupňů výroby, aby bylo možno posoudit, zda by procesy použité při výrobě lékové formy mohly způsobit nežádoucí změnu složek,
- v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity konečného přípravku,
- skutečné složení výrobní šarže s kvantitativními údaji o všech použitých látkách, množství pomocných látek však mohou být vyjádřena přibližně, pokud to vyžaduje léková forma; musí být zmíněny všechny látky, které mohou v průběhu výroby vymizet; jakékoliv nadsazení se musí uvést a odůvodnit,
- uvedení stupňů výroby, ve kterých se provádí odběr vzorků pro kontrolní zkoušky v průběhu výrobního procesu, a stanovených limitů, pokud z údajů v dokumentaci přiložené k žádosti vyplývá, že jsou takové zkoušky nezbytné pro kontrolu jakosti konečného přípravku,
- experimentální studie validující výrobní postup a v případě potřeby plán validace postupu pro výrobní šarže,
- pro sterilní přípravky, pokud se používají podmínky sterilizačního procesu neuvedené v lékopisu, podrobnosti o používaných procesech sterilizace nebo aseptických postupech.

#### **C. Kontrola výchozích surovin**

##### 1. Všeobecné požadavky

Výchozími surovinami se rozumějí všechny složky veterinárního přípravku a popřípadě jeho vnitřního obalu, včetně jeho uzavření, jak je uvedeno v oddíle A bodu 1 výše.

Registrační dokumentace obsahuje specifikace a informace o zkouškách, které mají být provedeny za účelem kontroly jakosti všech šarží výchozích surovin.

Rutinní zkoušky prováděné u každé šarže výchozích surovin musí odpovídat zkouškám uvedeným v žádosti o registraci. Jestliže jsou používány jiné zkoušky než ty, které jsou uvedeny v lékopisu, musí být předložen důkaz, že výchozí suroviny splňují požadavky na jakost podle daného lékopisu.

Pokud byl pro výchozí surovinu, léčivou látku nebo pomocnou látku vydán Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv a zdravotní péče certifikát shody, představuje tento certifikát odkaz na příslušný článek Evropského lékopisu.

Pokud se odkazuje na certifikát shody, výrobce se žadateli písemně zaručí, že výrobní proces nebyl upraven od okamžiku udělení certifikátu shody Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv a zdravotní péče.

Předloží se výsledky analýz šarží pro výchozí suroviny za účelem prokázání shody se stanovenou specifikací.

### 1.1 Léčivé látky

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojeného do výroby a zkoušení léčivé látky.

U dobře definované léčivé látky může výrobce léčivé látky nebo žadatel využít možnosti, aby výrobce léčivé látky poskytl přímo Veterinárnímu ústavu ve formě samostatného dokumentu nazvaného Základní dokument o léčivé látce (Active Substance Master File) následující informace:

- a) podrobný popis výrobního postupu,
- b) popis kontroly jakosti během výroby,
- c) popis procesní validace.

V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které jsou pro žadatele nezbytné, aby převzal odpovědnost za veterinární přípravek. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí shodu mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumenty a údaje přikládané k žádosti o takovou změnu se předloží Veterinárnímu ústavu. Tyto dokumenty a údaje se rovněž poskytnou žadateli, pokud se týkají části základního dokumentu o léčivé látce týkající se žadatele.

Pokud není k dispozici certifikát shody pro léčivou látku, předloží se dále údaje o způsobu výroby, kontrole jakosti a nečistotách, jakož i důkaz o molekulové struktuře.

1. Informace o výrobním postupu zahrnují popis výrobního postupu léčivé látky, který představuje závazek žadatele k výrobě léčivé látky. Uvede se výčet všech surovin potřebných k výrobě léčivé látky či léčivých látek s vyznačením, ve kterém stupni procesu se daná surovina použije. Poskytnou se informace o jakosti a kontrole těchto surovin. Doloží se, že suroviny splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené

použití.

2. Informace o kontrole jakosti musí obsahovat informace o zkouškách (včetně kritérií přijatelnosti) prováděných při každém kritickém kroku, informace o jakosti a kontrole meziproductů a procesní validaci nebo popřípadě hodnotících studiích. V případě potřeby musí rovněž obsahovat validační údaje pro analytické metody použité v souvislosti s léčivou látkou.

3. V informacích o nečistotách se uvedou očekávané nečistoty společně s obsahem a charakteristikou pozorovaných nečistot. Pokud je to důležité, uvedou se rovněž informace o bezpečnosti těchto nečistot.

4. U biotechnologických veterinárních přípravků musí doklad molekulové struktury obsahovat schematickou sekvenci aminokyseliny a relativní molekulovou hmotnost.

#### 1.1.1 Léčivé látky uvedené v lékopisu

Obecné a konkrétní články Evropského lékopisu se použijí na všechny léčivé látky, které jsou v něm uvedeny.

Jsou-li složky v souladu s požadavky Evropského lékopisu nebo lékopisu jednoho z členských států, považují se ustanovení § 26 odst. 5 písm. h) zákona za splněná. V tomto případě se popis analytických metod a postupů nahradí v každém příslušném oddílu odpovídajícím odkazem na daný lékopis.

V případech, kdy je specifikace uvedená v článku Evropského lékopisu nebo v lékopisu členského státu nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od žadatele vhodnější specifikace, včetně limitů pro konkrétní nečistoty s validovanými zkušebními postupy.

Příslušné orgány informují orgány odpovědné za daný lékopis. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne orgánům příslušného lékopisu podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích.

V případech, kdy není léčivá látka popsána v článku Evropského lékopisu, a pokud je tato léčivá látka popsána v lékopisu členského státu, může se použít takový článek.

V případech, kdy léčivá látka není popsána ani v Evropském lékopisu, ani v lékopisu členského státu, může být uznán soulad s článkem uvedeným v lékopisu třetí země, pokud je prokázána jeho vhodnost; v takových případech předloží žadatel kopii článku, popřípadě společně s překladem. Uvedeny musí být údaje prokazující schopnost článku odpovídajícím způsobem kontrolovat jakost léčivé látky.

#### 1.1.2 Léčivé látky neuvedené v lékopisu

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

- a) název složky splňující požadavky oddílu A bodu 2 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy;
- b) definice látky uvedená formou podobnou té, která je používána v Evropském lékopisu, musí být provázena všemi nezbytnými vysvětlujícími důkazy, zejména týkajícími se molekulové struktury.

- Pokud mohou být látky popsány pouze způsobem jejich výroby, měl by být popis dostatečně podrobný, aby charakterizoval látku, která je stálá jak svým složením, tak svými účinky;
- c) metody identifikace mohou být popsány formou úplných postupů tak, jak jsou používány pro výrobu látky a formou zkoušek, které by měly být prováděny rutinně;
  - d) zkoušky na čistotu se popisují ve vztahu ke každé jednotlivé očekávané nečistotě, zejména k těm, které mohou mít škodlivý účinek, a popřípadě k těm, které s ohledem na kombinaci látek, jichž se žádost týká, mohly nežádoucím způsobem ovlivnit stabilitu léčivého přípravku nebo zkreslit analytické výsledky;
  - e) zkoušky a limity ke kontrole parametrů důležitých pro konečný přípravek, popisuje se například velikost částic a sterilita, a příslušné metody musí být popsány a popřípadě validovány;
  - f) pokud se jedná o komplexní látky rostlinného nebo živočišného původu je nutné rozlišovat, kdy mnohonásobné farmakologické účinky činí chemickou, fyzikální nebo biologickou kontrolu hlavních složek nezbytnou, a případ látek obsahujících jednu či více skupin složek s podobnou aktivitou, pro něž může být dovolena metoda stanovující celkový obsah.

Tyto údaje doloží, že navrhovaný soubor zkušebních postupů je dostatečný pro kontrolu jakosti léčivé látky ze stanoveného zdroje.

### 1.1.3 Fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost

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

- krystalická forma a koeficienty rozpustnosti,
- velikost částic, popřípadě po upráškování,
- stupeň solvatace,
- rozdělovači koeficient olej/voda,
- hodnoty pK/pH.

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

### 1.2 Pomocné látky

Obecné a konkrétní články Evropského lékopisu se použijí na všechny látky, které jsou v něm uvedeny.

Pomocné látky splňují požadavky příslušného článku Evropského lékopisu. Pokud takový článek neexistuje, je možné učinit odkaz na článek lékopisu členského státu. V případě, že takový článek neexistuje je možné učinit odkaz na článek lékopisu třetí země. V tomto případě je třeba doložit vhodnost takového článku. V případě potřeby musí být požadavky článku doplněny dalšími zkouškami ke kontrole parametrů, jako jsou například velikosti částic, sterility, zbytkových rozpouštědel. V případě, že neexistuje lékopisný článek navrhne se a odůvodní specifikace. Dodrží se požadavky na specifikace stanovené v oddíle 1.1.2 písm. a) až e) pro léčivou látku. Předloží se navrhované metody a doprovodné údaje o jejich validaci.

Barviva, která jsou přidávána do veterinárních přípravků, splňují vždy požadavky stanovené v

Hlavě VIII, s výjimkou určitých veterinárních přípravků pro topické použití, např. insekticidní obojky a ušní známky, u nichž je použití jiných barviv odůvodněno.

Barviva musí splňovat kritéria pro čistotu stanovená v jiném právním předpisu 13b).

U nových pomocných látek, tj. u pomocné látky či pomocných látek používaných ve veterinárním přípravku poprvé nebo novou cestou podání, se uvedou podrobné informace o výrobě, podrobná charakteristika a podrobné informace o kontrolách s křížovými odkazy na doplňující údaje o klinické i neklinické bezpečnosti.

### 1.3 Systémy uzavření vnitřního obalu

#### 1.3.1 Léčivá látka

Předloží se informace o systému uzavření vnitřního obalu pro léčivou látku. Úroveň požadovaných informací je určena podle fyzikálního stavu (kapalného, pevného) léčivé látky.

#### 1.3.2 Konečný přípravek

Předloží se informace o systému uzavření vnitřního obalu pro konečný přípravek. Úroveň požadovaných informací je určena podle cesty podání veterinárního přípravku a fyzikálního stavu (kapalného, pevného) lékové formy.

Obalové materiály splňují požadavky příslušného článku Evropského lékopisu. Pokud takový článek neexistuje, je možné uvést odkaz na článek lékopisu členského státu. V případě, že neexistuje ani takový článek je možné uvést odkaz na článek lékopisu třetí země. V tomto případě musí být doložena vhodnost takového článku.

Pokud neexistuje článek lékopisu, je třeba navrhnout a odůvodnit specifikaci pro obalový materiál.

Uvedou se vědecké údaje o volbě a vhodnosti obalového materiálu.

U nových obalových materiálů, které jsou v kontaktu s přípravkem, se uvedou informace o jejich složení, výrobě a bezpečnosti.

Uvedou se specifikace a v případě potřeby údaje o funkčnosti pro jakékoli zařízení pro dávkování nebo podávání veterinárního přípravku.

### 1.4 Látky biologického původu

Pokud se při výrobě veterinárních přípravků použijí suroviny jako např. mikroorganismy, tkáň rostlinného nebo živočišného původu, buňky nebo tekutiny (včetně krve) lidského nebo zvířecího původu nebo biotechnologické buněčné konstrukty, musí být popsán a dokumentován původ a historie výchozích surovin.

Popis výchozí suroviny zahrnuje výrobní strategii, purifikační/inaktivační postupy s jejich validací a veškeré kontrolní postupy v průběhu výrobního procesu určené k zajištění jakosti, bezpečnosti a shody mezi jednotlivými šaržemi konečného přípravku.

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

Inokula, buněčné banky, séra a, je-li to možné, zdroje surovin, musí být zkoušeny na nepřítomnost cizích agens.

Používá-li se výchozích surovin živočišného nebo lidského původu, uvede se popis opatření pro zajištění nepřítomnosti původců, které mohou být patogenní.

Pokud je přítomnost cizích původců, kteří mohou být patogenní, nevyhnutelná, lze příslušnou surovinu použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění nebo inaktivaci, což musí být validováno.

Předloží se dokumentace dokládající, že inokula, buněčná inokula, šarže séra a další suroviny živočišného původu důležité pro přenos TSE jsou v souladu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních přípravků, jakož i s odpovídajícím článkem Evropského lékopisu. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušný článek Evropského lékopisu.

---

*13b) Příloha č. 1 vyhlášky č. 54/2002 Sb., kterou se stanoví zdravotní požadavky na identitu a čistotu přídatných látek, ve znění pozdějších předpisů.*

#### **D. Kontrolní zkoušky prováděné ve stádiu meziproduktů výrobního procesu**

Registrační dokumentace obsahuje údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny při výrobě ve stádiu meziproduktu za účelem zajištění souladu technických charakteristik a výrobního procesu.

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

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

Jestliže může být meziprodukt před dalším zpracováním nebo primární formulací skladován, musí být doba použitelnosti meziproduktu definována na základě údajů získaných ze studií stability.

## E. Zkoušky konečného přípravku

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

V žádosti o registraci se uvedou zkoušky, které jsou rutinně prováděny u každé šarže konečného přípravku. Musí být uvedena četnost zkoušek, které nejsou prováděny rutinně. Uvedou se limity pro propouštění.

Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku při propouštění. Údaje musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky. Na všechny přípravky, které jsou v nich uvedené, se použijí ustanovení příslušných článků a obecných kapitol Evropského lékopisu, nebo pokud tyto neexistují, lékopisu členského státu.

Pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než jsou uvedeny v příslušných člancích a obecných kapitolách Evropského lékopisu, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopisu členského státu, musí být předložen důkaz, že by konečný přípravek, pokud by byl zkoušen podle daných článků, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu.

### 1. Obecné vlastnosti konečného přípravku

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

Pokud nejsou uvedeny v Evropském lékopisu nebo v lékopisu členského státu musí být podmínky zkoušek, popřípadě používaná zařízení či přístroje a standardy vždy přesně popsány; totéž platí v případech, kdy nejsou metody předepsané těmito lékopisy použitelné.

Dále musí být pevné lékové formy pro perorální podání podrobeny in vitro studiím uvolňování a rychlosti disoluce léčivé látky nebo látek, pokud není odůvodněno jinak. Tyto studie musí být rovněž provedeny, pokud jde o podání jiným způsobem a pokud to Veterinární ústav posoudí jako nezbytné.

### 2. Identifikace a stanovení obsahu léčivé látky či látek

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

Pokud pro to není dostatečné odůvodnění, nesmí maximální přijatelná odchylka obsahu léčivé látky v konečném přípravku přesahovat v okamžiku vyrobení  $\pm 5\%$ .

Na základě zkoušek stability musí výrobce navrhnout a odůvodnit maximální přijatelné odchylky

pro obsah léčivé látky v konečném přípravku do konce navržené doby použitelnosti.

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

Biologické stanovení obsahu in vivo nebo in vitro je povinné, pokud fyzikálně-chemické metody nemohou poskytnout dostatečné informace o jakosti přípravku. Takové stanovení obsahu zahrnuje pokud možno referenční materiály a statistickou analýzu umožňující výpočet mezí spolehlivosti. Pokud tyto zkoušky nemohou být provedeny s konečným přípravkem, mohou být provedeny při výrobě ve stadiu meziproduktů, a to co nejpozději ve výrobním procesu.

Pokud během výroby konečného přípravku dochází k rozkladu, musí být uvedeno maximální přípustné množství jednotlivých a celkových rozkladných produktů bezprostředně po výrobě.

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

### 3. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

Identifikace a určení horního a dolního limitu jsou povinné pro každou jednotlivou antimikrobiologickou konzervační látku a pro všechny pomocné látky, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost léčivé látky, ledaže je biologická dostupnost potvrzena jinými vhodnými zkouškami. Identifikace a určení horního limitu jsou povinné pro všechny antioxidanty a pro všechny pomocné látky, které mohou nepříznivě ovlivnit fyziologické funkce, přičemž pro antioxidanty se určí i dolní limit v době propouštění šarže.

### 4. Zkoušky bezpečnosti

Kromě toxikologicko-farmakologických zkoušek předložených s žádostí o registraci musí být údaje o zkouškách bezpečnosti, jako je sterilita a bakteriální endotoxiny, zahrnuty mezi analytické údaje, pokud se takové zkoušky musí provádět rutinně pro ověření jakosti přípravku.

## F. Zkoušky stability

### 1. Léčivá látka či léčivé látky

Musí být přesně určena doba přezkoušení (retestace) a podmínky uchovávání léčivé látky s výjimkou případu, kdy je léčivá látka předmětem článku Evropského lékopisu a výrobce konečného přípravku provádí kompletní zkoušky retestace léčivé látky bezprostředně před jejím použitím ve výrobě konečného přípravku.

K odůvodnění doby retestace a podmínek uchovávání se předloží údaje o stabilitě, typ provedených studií stability, použitých protokolů, analytických postupů a jejich validace společně s podrobnými výsledky a závazek ke sledování stability v poregistračním období se souhrnným stabilitním protokolem.

Pokud je však pro danou léčivou látku z navrženého zdroje k dispozici certifikát shody, který přesně stanoví dobu retestace a podmínky uchovávání, údaje o stabilitě pro danou léčivou látku z tohoto zdroje se nepožadují.

## 2. Konečný přípravek

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

Uvede se typ provedených studií stability, použité protokoly, analytické postupy a jejich validace společně s podrobnými výsledky.

Pokud konečný přípravek vyžaduje, aby byl před podáním rekonstituován nebo ředěn, předloží se podrobnosti o navrhované době použitelnosti a specifikace pro rekonstituovaný či ředěný přípravek podložené odpovídajícími údaji o stabilitě.

V případě vícedávkových obalů musí být tam, kde je to nezbytné, uvedeny údaje o stabilitě, které odůvodňují stanovení doby použitelnosti pro přípravek po jeho prvním otevření, a musí být definována specifikace přípravku v průběhu používání.

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

Závěry obsahují vždy výsledky analýz odůvodňující navrženou dobu použitelnosti a v případě potřeby dobu použitelnosti v průběhu používání za doporučených podmínek uchovávání a specifikace konečného přípravku na konci doby použitelnosti a v případě potřeby dobu použitelnosti v průběhu používání konečného přípravku za těchto doporučených podmínek uchovávání.

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

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

Závazek ke sledování stability v poregistračním období se předkládá spolu se souhrnným stabilitním protokolem.

## **G. Další informace**

Registrační dokumentace může obsahovat informace týkající se jakosti veterinárního přípravku, které nejsou zahrnuty v předcházejících oddílech.

V případě medikovaných premixů (přípravků určených pro začlenění do medikovaných krmiv) se předloží informace o přidávaných poměrech, pokynech pro zamíchání, homogenitě v krmivu, kompatibilitě a vhodnosti krmiv, stabilitě v krmivu a o navržené době použitelnosti v krmivu. Uvede se rovněž specifikace pro medikovaná krmiva, vyrobená s použitím těchto premixů v souladu s doporučenými pokyny pro použití.

## **Část 3: Zkoušky bezpečnosti a reziduí**

Údaje a dokumentace přikládané k žádosti o registraci podle § 26 odst. 5 písm. i) bod 2 a 4 zákona se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

### **A. Zkoušky bezpečnosti**

#### **Kapitola I: Provádění zkoušek**

Dokumentace týkající se bezpečnosti má prokázat:

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

Veškeré výsledky musí být spolehlivé a obecně platné. Kdykoliv je to na místě, použijí se při navrhování zkušebních metod a hodnocení výsledků matematické a statistické postupy. Dále se předloží informace o léčebném potenciálu přípravku a o rizicích spojených s jeho použitím.

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

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

## 1. Přesná identifikace přípravku a jeho léčivé látky či léčivých látek

- mezinárodní nechráněný název (INN),
- název podle Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (IUPAC),
- číslo CAS (Chemical Abstract Service),
- léčebná, farmakologická a chemická klasifikace,
- synonyma a zkratky,
- strukturní vzorec,
- molekulární vzorec,
- molekulová hmotnost,
- stupeň nečistoty,
- kvalitativní a kvantitativní složení nečistot,
- popis fyzikálních vlastností,
- bod tání,
- bod varu,
- tenze par,
- rozpustnost ve vodě a organických rozpouštědlech vyjádřená v g/l, s uvedením teploty,
- hustota,
- index lomu, optická otáčivost atd.,
- složení přípravku.

## 2. Farmakologie

Farmakologické studie mají zásadní význam pro objasňování mechanismů, které vyvolávají léčebné účinky veterinárního přípravku, a proto jsou farmakologické studie prováděné na pokusných a cílových druzích zvířat předkládány podle části 4 této přílohy.

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

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

### 2.1 Farmakodynamika

Předloží se informace o mechanismu působení léčivé látky či léčivých látek, společně s informacemi o primárních a sekundárních farmakodynamických účincích za účelem lepšího porozumění jakýmkoli nežádoucím účinkům při studiích na zvířatech.

### 2.2 Farmakokinetika

Předloží se údaje o osudu léčivé látky a jejích metabolitů u druhů zvířat používaných v toxikologických studiích, zahrnující absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování (ADME). Tyto údaje musí být ve vztahu k poměru dávka/účinek tak, jak byly zjištěny ve farmakologických a toxikologických studiích za účelem zjištění odpovídající expozice. Porovnání s farmakokinetickými údaji získanými ve studiích na cílových druzích zvířat, část 4 kapitola I oddíl A.2, se předloží v části 4 za účelem stanovení významnosti výsledků získaných v toxikologických studiích toxicity u cílových druhů zvířat.

### 3. Toxikologie

Dokumentace týkající se toxikologie se předkládá v souladu s pokyny zveřejněnými agenturou, které se týkají obecných pravidel pro zkoušení i pokyny ke konkrétním studiím. Tyto pokyny zahrnují:

- 1) základní zkoušky požadované pro všechny nové veterinární přípravky určené pro použití u zvířat určených k produkci potravin za účelem posouzení bezpečnosti jakýchkoli reziduí přítomných v potravinách pro lidskou spotřebu;
- 2) doplňující zkoušky, které mohou být požadovány v závislosti na konkrétních toxikologických očekáváních, například těch, které jsou spojeny se strukturou, třídou a způsobem působení léčivé látky či léčivých látek;
- 3) zvláštní zkoušky, které mohou být přínosné při interpretaci údajů získaných ze základních nebo doplňujících zkoušek.

Tyto studie musí být prováděny na léčivé látce či léčivých látkách, nikoli na formulovaném přípravku. Pokud jsou požadovány studie na formulovaném přípravku, jsou konkretizovány dále v textu.

#### 3.1. Toxicita po jedné dávce

Zkoušky toxicity po jedné dávce mohou být použity ke stanovení:

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

Zkoušky toxicity po jedné dávce by měly odhalit akutní toxické účinky látky a časový průběh jejich nástupu a odeznění.

Prováděné zkoušky musí být voleny tak, aby poskytovaly informace o bezpečnosti uživatele, např. jestliže se předpokládá významná expozice uživatele veterinárního přípravku inhalací nebo kontaktem s kůží, měly by být tyto cesty expozice zkoušeny.

#### 3.2 Toxicita po opakovaném podání

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

V případě farmakologických účinných látek nebo veterinárních přípravků určených výlučně k použití u zvířat, která nejsou určena k produkci potravin, postačuje obvykle zkouška toxicity po

opakovaném podání provedená u jednoho druhu laboratorních zvířat. Tuto zkoušku lze nahradit zkouškou prováděnou u cílového druhu zvířat. Frekvence a cesta podání a trvání zkoušky jsou vždy voleny s ohledem na navrhované podmínky klinického použití. Zkoušející uvede důvody pro rozsah a trvání zkoušky a zvolené dávky.

V případě látek nebo veterinárních léčivých přípravků určených k použití u zvířat určených k produkci potravin se zkouška toxicity po opakovaném podání (90 dní) provede u hlodavců a u jiného druhu zvířat, než jsou hlodavci, za účelem stanovení cílových orgánů a toxikologických kritérií pro vyřazení (endpoints) a stanovení vhodných druhů zvířat a dávek, které budou popřípadě použity, pokud budou prováděny zkoušky chronické toxicity.

Zkoušející uvede důvody pro volbu druhů, s ohledem na dostupné znalosti o metabolismu přípravku u zvířat a u člověka. Zkoušená látka se podává perorálně. Zkoušející zřetelně uvede důvody pro volbu metody, frekvenci podávání a délku zkoušek.

Nejvyšší dávka se za obvyklých okolností zvolí tak, aby se projevil škodlivé účinky. Nejnižší dávka se volí tak, aby nevyvolala žádné známky toxického působení.

Hodnocení toxických účinků je založeno na sledování chování, růstu, na hematologických a fyziologických zkouškách, zejména těch, které postihují orgány podílející se na vylučování, a také na pitevních zprávách a průvodních histologických údajích. Výběr a rozsah každé skupiny zkoušek závisí na použitém druhu zvířete a na stavu vědeckého poznání v dané době.

V případě nových kombinací známých látek, které byly zkoušeny v souladu s ustanoveními zákona, mohou být zkoušky toxicity po opakovaném podání, pokud zkoušky toxicity neprokázaly zvýšení toxického působení nebo nové toxické účinky, vhodně pozměněny zkoušejícím, který musí předložit své důvody pro takové změny.

### 3.3 Snášlivost u cílových druhů zvířat

Předloží se souhrn informací o veškerých příznacích nesnášlivosti, které byly pozorovány při studiích provedených, obvykle za použití konečného složení přípravku, u cílových druhů zvířat v souladu s požadavky části 4 kapitoly I oddílu B této přílohy. Uvedou se příslušné zkoušky, dávky, při kterých se nesnášlivost projevila, a příslušné druhy zvířat a plemena. Dále se uvedou podrobnosti o veškerých neočekávaných fyziologických změnách. Úplné zprávy z těchto studií v plném znění jsou uvedeny v části 4 této přílohy.

### 3.4 Reprodukční toxicita, včetně vývojové toxicity

#### 3.4.1 Studie účinků na reprodukci

Účelem studie účinků na reprodukci stanovení možného zhoršení samčích či samicích reprodukčních funkcí nebo škodlivých účinků na potomstvo v důsledku podávání zkoušeného veterinárního přípravku nebo látky.

V případě farmakologicky účinných látek nebo veterinárních přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin se studie účinků na reprodukci provádí formou vícegenerační studie reprodukce, jejímž cílem je stanovit veškeré účinky na reprodukci savců. Tyto účinky zahrnují účinky na samčí a samičí plodnost, páření, zabřeznutí, implantaci, schopnost donosit plod až do termínu porodu, porod, laktaci, přežití, růst a vývoj potomstva od narození do odstavu, pohlavní zralost a následnou reprodukční funkci dospělého potomka. Použijí se nejméně tři různé dávky. Nejvyšší dávka se zvolí tak, aby se projevil škodlivé účinky. Nejnižší dávka by neměla vyvolat žádné známky toxického působení.

### 3.4.2 Studie vývojové toxicity

V případě farmakologicky účinných látek nebo veterinárních přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin se provedou zkoušky vývojové toxicity. Tyto zkoušky jsou navrženy tak, aby detekovaly veškeré nežádoucí účinky na březí samice a vývoj embrya a plodu po expozici samice v době od nidace, během březosti až do dne před očekávaným porodem. Takové nežádoucí účinky zahrnují zvýšenou toxicitu v porovnání s toxicitou u nebřezích samic, smrt embrya či plodu, změny v růstu plodu a strukturální změny plodu. Vždy se provede zkouška vývojové toxicity u potkanů. V závislosti na výsledcích může být nezbytné provést zkoušku u druhého druhu zvířat, v souladu se příslušnými pokyny.

V případě farmakologicky účinných látek nebo veterinárních přípravků, které nejsou určeny pro použití u zvířat určených k produkci potravin, se provede studie vývojové toxicity nejméně u jednoho druhu zvířat, který může být cílovým druhem, pokud je přípravek určený k použití u samic, které mohou být použity k dalšímu chovu. Jestliže by však použití veterinárního přípravku vedlo k významné expozici uživatelů, provedou se standardní studie vývojové toxicity.

### 3.5 Genotoxicita

Provedou se zkoušky prokazující genotoxický potenciál, jejichž účelem je odhalit změny, které látka může způsobit na genetickém materiálu buněk. Všechny látky, která mají být obsaženy ve veterinárním přípravku poprvé, se vždy posoudí z hlediska genotoxických vlastností.

U léčivé látky či léčivých látek se obvykle provádí standardní soubor zkoušek genotoxicity in vitro a in vivo v souladu se stanovenými pokyny. V některých případech může být rovněž nezbytné podrobit zkouškám jeden či více metabolitů, které se vyskytují jako rezidua v potravinách.

### 3.6 Karcinogenita

Při rozhodování o tom, zda je nezbytné zkoušení karcinogenity, se vždy přihlédne k výsledkům zkoušek genotoxicity, vztahů struktury a účinku a ke zjištění ze zkoušek systémové toxicity, které mohou být důležité pro neoplastické léze v dlouhodobějších studiích.

Vezmou se v úvahu veškeré známé druhové zvláštnosti mechanismu toxicity, jakož i veškeré rozdíly v metabolismu mezi druhy zvířat použitými ve zkouškách, cílovými druhy zvířat a člověkem.

Jestliže je zkoušení karcinogenity nezbytné, vyžaduje se obecně provedení dvouleté studie na

potkanech a osmnáctiměsíční studie na myších. V případě řádného vědeckého odůvodnění mohou být studie karcinogenity provedeny u jednoho druhu hlodavců, nejlépe u potkanů.

### 3.7 Výjimky

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

- lze za stanovených podmínek použití očekávat pozření veterinárního přípravku zvířetem, nebo
- lze za stanovených podmínek použití očekávat expozici uživatele veterinárnímu přípravku jinými cestami než kontaktem s kůží, nebo
- léčivá látka nebo metabolity se mohou dostat do potravin získaných z ošetřených zvířat.

## 4. Další požadavky

### 4.1 Zvláštní studie

V případě určitých skupin látek nebo jestliže účinky pozorované během zkoušek po opakovaném podání u zvířat zahrnují změny naznačující například imunotoxicitu a neurotoxicitu nebo endokrinní poruchy, je nezbytné provést další zkoušení, jako například studie sensibilizace nebo zkoušky opožděné neurotoxicity. V závislosti na povaze přípravku může být nezbytné provedení doplňujících studií k posouzení základního mechanismu toxického účinku nebo potenciálu dráždivosti. Takové studie se obvykle provádějí za použití konečného složení přípravku.

Při navrhování těchto studií a hodnocení jejich výsledků se zohlední stav vědeckého poznání a platné pokyny.

### 4.2 Mikrobiologické vlastnosti reziduí

#### 4.2.1 Možné účinky na střevní mikroflóru člověka

Potenciální mikrobiologické riziko, které představují rezidua antimikrobních látek pro střevní mikroflóru člověka, se zkouší v souladu se stanovenými pokyny.

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

V některých případech může být nezbytné provést zkoušky ke stanovení toho, zda mikrobiologicky aktivní rezidua mohou narušovat technologické postupy při průmyslovém zpracování potravin.

### 4.3 Pozorování u lidí

Předloží se informace o tom, zda jsou farmakologicky účinné látky veterinárního přípravku používány jako léčivé přípravky pro léčbu člověka; pokud tomu tak je, musí být vypracována souhrnná zpráva o veškerých pozorovaných účincích (včetně nežádoucích účinků) u lidí a o jejich příčinách, pokud mohou ovlivnit hodnocení bezpečnosti veterinárního přípravku, popřípadě včetně výsledků uvedených ve zveřejněných studiích; pokud složky veterinárních přípravků samy o sobě nejsou používány nebo již nejsou používány jako léčivé přípravky pro léčbu lidí, uvedou se důvody, proč tomu tak je.

#### 4.4 Vývoj rezistence

Údaje o možném výskytu rezistentních bakterií významných pro lidské zdraví jsou v případě veterinárních přípravků nutné. Zvláště důležitý je v tomto ohledu mechanismus vývoje takové rezistence. Pokud je to nezbytné, navrhnou se opatření k omezení vývoje rezistence ze stanoveného použití veterinárního přípravku.

Rezistence významná pro klinické použití přípravku musí být uvedena v souladu s požadavky části 4. Pokud je to důležité, je třeba uvést křížové odkazy na údaje stanovené v části 4.

### 5. Bezpečnost uživatele

Tento oddíl obsahuje diskusi o účincích pozorovaných v předcházejících oddílech a uvádí jeve spojitost s typem a rozsahem expozice člověka danému přípravku za účelem formulování odpovídajících varování pro uživatele a dalších opatření v oblasti řízení rizik.

### 6. Hodnocení rizik pro životní prostředí

6.1 Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních přípravků, které neobsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů nesestávají

Hodnocení rizik pro životní prostředí se provádí za účelem posouzení možných škodlivých účinků, které může použití veterinárního přípravku mít na životní prostředí, a stanovení míry rizika takových účinků. Toto hodnocení rovněž stanoví veškerá bezpečnostní opatření, která mohou být nezbytná k omezení těchto rizik.

Toto hodnocení se za běžných okolností provádí ve dvou fázích. První fáze tohoto hodnocení se provádí vždy. Podrobnosti o hodnocení se předloží v souladu s platnými pokyny. Toto hodnocení ukazuje na možnou expozici životního prostředí přípravku a míru rizika spojeného s jakoukoli takovou expozicí s přihlédnutím zejména k následujícím bodům:

- cílový druh zvířat a navrhovaný způsob použití,
- způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí,
- možné vylučování přípravku, jeho léčivých látek nebo významných metabolitů ošetřovanými zvířaty do životního prostředí; přetrvávání ve výměšcích.
- odstraňování nepoužitelného veterinárního přípravku nebo odpadů z tohoto přípravku.

Ve druhé fázi se v souladu se stanovenými pokyny provádí další zkoušení osudu a účinků přípravku na jednotlivé ekosystémy. Zohlední se rozsah expozice životního prostředí přípravku a dostupné informace o fyzikálně chemických, farmakologických nebo toxikologických vlastnostech dotčené látky či dotčených látek, včetně metabolitů v případě stanoveného rizika, které byly získány při provádění dalších zkoušek a hodnocení podle zákona.

## 6.2 Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávají

V případě veterinárního přípravku, který obsahuje geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestává, se k žádosti přiloží rovněž dokumenty požadované podle jiného právního předpisu 9).

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

## Kapitola II: Forma předložení údajů a dokumentů

Registrační dokumentace týkající se zkoušek bezpečnosti obsahuje:

- seznam všech studií obsažených v registrační dokumentaci,
- prohlášení potvrzující, že uvedeny jsou všechny údaje známé žadateli v době podání žádosti o registraci, ať příznivé či nepříznivé,
- zdůvodnění upuštění od provedení jakéhokoli typu studie,
- vysvětlení pro zahrnutí alternativního typu studie,
- diskusi o přínosu, který může mít jakákoli studie, která časově předchází studiím provedeným v souladu se správnou laboratorní praxí podle jiného právního předpisu 13c), k celkovému posouzení rizik.

Každá zpráva o studii obsahuje:

- kopii plánu (protokolu) studie,
- prohlášení o shodě se správnou laboratorní praxí tam, kde je to použitelné,
- popis použitých metod, zařízení a látek,
- popis a odůvodnění testovacího systému,
- dostatečně podrobný popis získaných výsledků, aby bylo možné výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem,
- statistické hodnocení výsledků, tam kde je to na místě,
- diskusi o výsledcích, s poznámkami o hodnotě dávky s pozorovaným účinkem a bez pozorovaného účinku, a o jakýchkoli neobvyklých pozorováních,
- podrobný popis a vyčerpávající diskusi o výsledcích studie bezpečnosti léčivé látky a jejich významu pro hodnocení možných rizik, která představují rezidua pro člověka.

-----  
13c) Vyhláška č. 86/2008 Sb., o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv.

## **B. Zkoušky reziduí**

### **Kapitola I: Provádění zkoušek**

#### **1. Úvod**

Pro účely této přílohy se použijí definice nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 ze dne 6. května 2009, kterým se stanoví postupy Společenství pro stanovení limitů reziduí farmakologicky účinných látek v potravinách živočišného původu, kterým se zrušuje nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 a kterým se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004.

Účelem studií snižování obsahu (deplece) reziduí u požitelných tkání nebo vajec, mléka a medu získaných z ošetřených zvířat je stanovit, za jakých podmínek a v jakém rozsahu přetrvávají rezidua v potravinách získaných z těchto zvířat. Dále tyto studie umožní stanovit ochrannou lhůtu.

V případě veterinárních přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin dokumentace týkající se reziduí vždy prokáže:

1. v jakém rozsahu a po jakou dobu přetrvávají rezidua veterinárního přípravku nebo jeho metabolity v požitelných tkáních ošetřených zvířat nebo v mléku, vejcích nebo medu získaných z těchto zvířat;
2. že je za účelem zabránění veškerým rizikům pro zdraví spotřebitele potravin získaných z ošetřených zvířat nebo potířím při průmyslovém zpracování potravin, možné stanovit reálnou ochrannou lhůtu, kterou lze za praktických podmínek chovu zvířat dodržet;
3. že analytická metoda či analytické metody používané ve studii vylučování (deplece) reziduí jsou dostatečně validované k tomu, aby poskytovaly nezbytné ujištění, že předložené údaje o reziduích jsou vhodné jako základ pro ochrannou lhůtu.

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

##### **2.1. Farmakokinetika (absorpce, distribuce, metabolismus, vylučování)**

Předloží se souhrn farmakokinetických údajů s křížovým odkazem na farmakokinetické studie u cílových druhů zvířat předložené v části 4 této přílohy. Zpráva o studii v plném znění nemusí být předložena.

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

Konečný přípravek, nebo jeho složení, které má srovnatelné charakteristiky z hlediska biologické dostupnosti jako konečný přípravek, se cílovému druhu zvířat podává v maximální doporučené dávce.

S ohledem na způsob podání se plně popíše míra absorpce veterinárního přípravku. Pokud se prokáže, že systémová absorpce přípravků pro místní podání je zanedbatelná, další studie reziduí se nepožadují.

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

Popíše se cesty vylučování přípravku z cílového druhu zvířat. Stanoví se a charakterizují hlavní metabolity.

## 2.2. Vylučování (deplece) reziduí

Účelem těchto studií, kterými se měří rychlost vylučování reziduí z cílového druhu zvířat po posledním podání přípravku, je stanovení ochranných lhůt.

Po podání poslední dávky veterinárního přípravku pokusnému zvířeti se validovanými analytickými metodami opakovaně, a to v dostatečném počtu opakování, stanoví přítomné množství reziduí; uvedou se technické postupy a spolehlivost a citlivost použitých metod.

## 3. Analytická metoda pro stanovení reziduí

Uvede se podrobný popis analytické metody či analytických metod použitých při studii (studiích) vylučování (deplece) reziduí a její (jejich) validace.

Popíše se následující charakteristiky:

- specifická, správnost,
- přesnost,
- mez detekce,
- mez stanovitelnosti,
- praktičnost a použitelnost za běžných laboratorních podmínek,
- vnímavost k interferenci,
- stabilita přítomných reziduí.

Vhodnost navrhované analytické metody se zhodnotí s ohledem na stav vědeckého a technického poznání v době předložení žádosti.

Analytická metoda se předloží v mezinárodně dohodnutém formátu.

## Kapitola II: Předložení údajů a dokumentů

## 1. Identifikace přípravku

Veterinární přípravek či veterinární přípravky používané při zkoušení se podrobně určí, včetně:

- složení,
- výsledků fyzikálních a chemických (účinnost a čistota) zkoušek pro příslušnou šarži či příslušné šarže,
- identifikace šarže,
- vztahu ke konečnému přípravku,
- zvláštní aktivity a radiologické čistoty značených látek,
- umístění značených atomů v molekule.

Registrační dokumentace týkající se zkoušek reziduí vždy zahrnuje:

- seznam všech studií obsažených v registrační dokumentaci,
- prohlášení potvrzující, že uvedeny jsou všechny údaje známé žadateli v době podání žádosti o registraci, ať příznivé či nepříznivé,
- zdůvodnění upuštění od provedení jakéhokoli typu studie,
- vysvětlení pro zahrnutí alternativního typu studie,
- diskusi o přínosu, který může mít jakákoli studie, která časově předchází studiím provedeným v souladu se správnou laboratorní praxí (SLP) k celkovému posouzení rizik,
- návrh na ochrannou lhůtu.

Každá zpráva o studii musí obsahovat:

- kopii plánu (protokolu) studie,
- prohlášení o shodě se správnou laboratorní praxí tam, kde je to použitelné,
- popis použitých metod, zařízení a surovin,
- dostatečně podrobný popis získaných výsledků, aby bylo možné výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem,
- případné statistické hodnocení výsledků,
- diskusi o výsledcích,
- objektivní diskusi o získaných výsledcích a návrhy týkající se ochranných lhůt nezbytných k tomu, aby bylo zajištěno, že v potravinách získaných z ošetřených zvířat nejsou přítomna žádná rezidua, která by mohla představovat nebezpečí pro spotřebitele.

## Část 4:

### Předklinické zkoušení a klinická hodnocení

Údaje a dokumenty přikládání k žádostem o registraci podle § 26 odst. 5 písm. i) bod 2. a 3. se předkládají v souladu s níže uvedenými požadavky.

## Kapitola I:

### Požadavky na předklinické zkoušení

Předklinická šetření jsou nezbytná ke stanovení farmakologické aktivity a snášenlivosti přípravku.

## A. Farmakologie

## A.1 Farmakodynamika

Charakterizují se farmakodynamické účinky léčivé látky či léčivých látek obsažených ve veterinárním přípravku.

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

Za druhé musí být uvedeno obecné farmakologické hodnocení léčivé látky, se zvláštním odkazem na možné sekundární farmakologické účinky. Obecně se hodnotí účinky na hlavní tělesné funkce.

Hodnocení musí být jakýkoli vliv ostatních charakteristik přípravků (např. cesta podání nebo složení přípravku) na farmakologickou aktivitu léčivé látky.

Hodnocení se provede do větší hloubky, pokud se doporučená dávka blíží dávce, která pravděpodobně způsobí nežádoucí účinky.

Zkušební techniky, nejedná-li se o standardní postupy, se popíší tak podrobně, aby je bylo možné opakovat, a zkoušející stanoví jejich použitelnost (validitu). Výsledky zkoušek se vždy jasně uvedou a v případě některých typů zkoušek se uvede jejich statistická významnost.

Pokud nejsou předloženy řádné důvody pro opačný postup, zhodnotí se rovněž jakékoliv kvantitativní změny odpovědí vyplývající z opakovaného podání látky.

Fixní kombinace léčivých látek mohou být založeny buď na farmakologických údajích nebo na klinických indikacích. V prvním případě se farmakodynamickými nebo farmakokinetickými studiemi prokáží interakce, které mohou činit samotnou kombinaci výhodnou pro klinické použití. V druhém případě, pokud se vědecké odůvodnění kombinace léčivých látek hledá pomocí klinického sledování, musí zkoušení stanovit, zda lze účinky očekávané od kombinace prokázat u zvířat, a prověřit se alespoň významnost veškerých nežádoucích účinků. Jestliže kombinace zahrnuje novou léčivou látku, musí být tato látka předem podrobně zhodnocena.

## A.2 Vývoj rezistence

Tam, kde to připadá v úvahu, se pro veterinární přípravek předloží údaje o možném výskytu klinicky důležitých rezistentních organismů. Zvlášť důležité jsou v tomto ohledu údaje o mechanismu vývoje takové rezistence. Žadatel navrhne opatření k omezení vývoje rezistence na základě zamýšleného použití veterinárního přípravku.

Je-li to vhodné, uvedou se křížové odkazy na údaje stanovené v části 3 této přílohy.

### A.3 Farmakokinetika

V rámci hodnocení klinické bezpečnosti a účinnosti veterinárního přípravku se požadují základní farmakokinetické údaje týkající se nové léčivé látky.

Cíle farmakokinetických studií u cílových druhů zvířat lze rozdělit do tří hlavních oblastí:

- i) popisná farmakokinetika, která vede ke stanovení základních parametrů,
- ii) použití těchto parametrů ke sledování vztahů mezi režimem dávkování, plazmatickými a tkáňovými koncentracemi v průběhu času a farmakologickými, léčebnými nebo toxickými účinky,
- iii) vždy když je to na místě, porovnání kinetiky mezi různými cílovými druhy zvířat a šetření možných rozdílů mezi jednotlivými druhy zvířat, které mají dopad na bezpečnost a účinnost veterinárního přípravku u cílového zvířete.

U cílových druhů zvířat je provedení farmakokinetických studií v zásadě nezbytné jako doplněk k farmakodynamickým studiím s cílem napomoci stanovení účinných režimů dávkování (cesta a místo podání, dávka, interval dávkování, počet podání atd.). Požadovány mohou být doplňující farmakokinetické studie, za účelem stanovení režimů dávkování v souladu s některými populačními proměnnými.

Pokud byly farmakokinetické studie předloženy v části 3 této přílohy, může být na tyto studie učiněn křížový odkaz.

V případě nových kombinací známých látek, které byly zkoušeny dle ustanovení této směrnice, se farmakokinetické studie fixní kombinace nepožadují, pokud lze odůvodnit, že podání léčivých látek ve fixní kombinaci nemění jejich farmakokinetické vlastnosti.

Odpovídající studie biologické dostupnosti ke stanovení bioekvivalence se provádí:

- v případě, kdy se porovnává veterinární přípravek s upraveným složením se stávajícím veterinárním přípravkem,
- tam, kde to nezbytné pro porovnání nového způsobu nebo cesty podání se zavedeným způsobem či zavedenou cestou podání.

### B. Snášlivost u cílových druhů zvířat

Hodnotí se místní a systémová snášlivost veterinárního přípravku u cílových druhů zvířat. Účelem těchto studií je charakterizovat příznaky nesnášlivosti a stanovit dostatečné meze bezpečnosti za použití doporučené cesty či doporučených cest podání. Toho lze dosáhnout zvýšením léčebné dávky nebo prodloužením trvání léčby. Zpráva o těchto hodnoceních musí obsahovat podrobnosti o všech očekávaných farmakologických účincích a o všech nežádoucích účincích.

## **Kapitola II: Požadavky na klinická hodnocení**

### **1. Obecné zásady**

Účelem klinických hodnocení je prokázat nebo doložit účinek veterinárního přípravku po podání v navrhovaném režimu dávkování navrhovanou cestou podání a stanovit jeho indikace a kontraindikace podle druhu, věku, plemene a pohlaví, pokyny k jeho použití, jakož i veškeré nežádoucí účinky, které může mít.

Experimentálně získané údaje musí být potvrzeny údaji získanými za běžných terénních podmínek.

Pokud nejsou předloženy řádné důvody, provádí se klinická hodnocení s využitím zvířat v kontrolních skupinách (kontrolovaná klinická hodnocení). Získané výsledky účinnosti se porovnají s výsledky účinnosti u cílových druhů zvířat, kterým byl podán veterinární přípravek registrovaný ve Společenství pro stejné indikace pro použití u stejných cílových druhů zvířat, nebo placebo nebo s výsledky účinnosti u cílových druhů zvířat, kterým nebyla poskytnuta žádná léčba. Uvedou se všechny získané výsledky, příznivé i nepříznivé.

V návrhu protokolu, v analýze a posouzení klinických hodnocení se použijí stanovené statistické zásady, s výjimkou odůvodněných případů.

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

- 1) užitečnosti zvířat;
- 2) kvalitě živočišné produkce (smyslové, výživové, hygienické a technologické vlastnosti);
- 3) konverzi živin a růstu cílového druhu zvířat;
- 4) obecnému zdravotnímu stavu cílového druhu zvířat.

## **2. Provedení klinických hodnocení**

Všechna veterinární klinická hodnocení se vždy provádí v souladu s podrobným protokolem hodnocení.

Klinická hodnocení v terénních podmínkách musí být prováděna v souladu se stanovenými zásadami správné klinické praxe, s výjimkou odůvodněných případů.

Před zahájením jakéhokoli hodnocení prováděného v terénních podmínkách musí být získán a zaznamenán informovaný souhlas majitele zvířat, která budou zařazena do hodnocení. Majitel zvířat musí být zejména písemně informován o důsledcích, které má zařazení zvířat do hodnocení pro následné odstraňování ošetřených zvířat nebo pro získávání potravin od takových zvířat. Kopie tohoto oznámení, podepsaná a datovaná majitelem zvířat, se zařadí do dokumentace hodnocení.

Pokud není hodnocení prováděné v terénních podmínkách prováděno s využitím zaslepení, použijí se pro označování na obalu přípravků určených k použití ve veterinárních hodnoceních v terénních podmínkách ustanovení § 37 zákona obdobně. Ve všech případech musí být obal výrazně a nesmazatelně označen slovy "pouze k veterinárnímu hodnocení prováděnému v terénních podmínkách".

## **Kapitola III: Údaje a dokumentace**

Dokumentace týkající se účinnosti obsahuje veškerou předklinickou a klinickou dokumentaci nebo výsledky hodnocení, příznivé i nepříznivé pro veterinární přípravky, aby umožnila objektivní celkové hodnocení poměru přínosů a rizik přípravku.

## 1. Výsledky předklinického zkoušení

Vždy, když je to možné, uvádějí se výsledky:

- a) zkoušek prokazujících farmakologické působení;
- b) zkoušek prokazujících farmakodynamické mechanismy, které vedou k léčebnému účinku;
- c) zkoušek prokazujících hlavní farmakokinetický profil;
- d) zkoušek prokazujících bezpečnost pro cílové zvíře;
- e) zkoušek hodnotících rezistenci.

Pokud se v průběhu zkoušek vyskytnou neočekávané výsledky, musí být podrobně popsány.

Dále se u všech předklinických studií uvedou následující údaje:

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

Pokud některý z těchto údajů zcela nebo částečně chybí, musí být podáno vysvětlení.

## 2. Výsledky klinických hodnocení

Každý zkoušející předloží veškeré údaje v případě individuálního ošetření na individuálních záznamových arších a v případě hromadného ošetření na hromadných záznamových arších.

Předložené údaje mají následující formu:

- a) jméno, adresa, funkce a kvalifikace pověřeného zkoušejícího;
- b) místo a datum provedení ošetření; jméno a adresa majitele zvířat;
- c) podrobnosti o protokolu klinického hodnocení s uvedením popisu použitých metod, včetně metod náhodného výběru a zaslepení, podrobnosti jako cesta podání, časový rozvrh podávání, dávka, identifikace zvířat zařazených do hodnocení, druhy zvířat, plemena nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav;
- d) způsob chovu a krmení zvířat s uvedením složení krmiva a povahy a množství všech doplňkových látek;
- e) anamnéza (co možná nejuplněnější), včetně výskytu a průběhu všech interkurentních onemocnění;
- f) diagnóza a použité prostředky pro její stanovení;
- g) klinické příznaky, pokud možno podle konvenčních kritérií;
- h) přesné určení složení veterinárního přípravku použitého v klinickém hodnocení a výsledky fyzikálních a chemických zkoušek pro příslušnou šarži či příslušné šarže;
- i) dávkování veterinárního přípravku, způsob, cesta a frekvence podávání a případná opatření přijatá při

podávání (délka podání injekce atd.);

- j) délka trvání ošetřování přípravkem a období následného pozorování;
- k) veškeré podrobnosti týkající se jiných veterinárních přípravků, které byly podávány v období probíhajícího klinického hodnocení před nebo současně se zkoušeným přípravkem, a v případě současného podání podrobnosti o všech pozorovaných interakcích;
- l) veškeré výsledky klinických hodnocení s úplným popisem výsledků na základě kritérií účinnosti a bodů pro vyřazení konkrétně uvedených v protokolu klinického hodnocení a popřípadě včetně výsledků statistických hodnocení;
- m) veškeré podrobnosti o všech nezamýšlených účincích, ať jsou škodlivé či nikoliv, a o všech opatřeních přijatých v jejich důsledku; pokud je to možné, prošetří se příčinný vztah;
- n) účinek na užitkovost zvířat, pokud se takový účinek projeví;
- o) účinky na kvalitu potravin získaných z ošetřených zvířat, zejména jde-li o veterinární přípravky určené k použití jako stimulatory užitkovosti;
- p) závěr týkající se bezpečnosti a účinnosti v každém jednotlivém případě nebo shrnutí závěrů z hlediska frekvencí nebo jiných vhodných proměnných v případě konkrétního hromadného ošetření.

Pokud jedna nebo více položek a) až p) chybí, musí být podáno odůvodnění.

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

Pro každé klinické hodnocení se klinická pozorování shrnou v přehledu hodnocení a jejich výsledků, s uvedením zejména:

- a) počtu zvířat v kontrolních skupinách a počtu pokusných zvířat ošetřovaných individuálně nebo hromadně, s rozlišením podle druhu, plemene nebo linie, věku a pohlaví;
- b) počtu zvířat vyřazených předčasně z hodnocení a důvodů pro takové vyřazení;
- c) v případě zvířat z kontrolních skupin, zda:
  - nebyla nijak ošetřována nebo
  - jim bylo podáno placebo nebo
  - jim byl podáván jiný veterinární přípravek registrovaný ve Společenství pro stejnou indikaci k použití u stejných cílových druhů zvířat nebo
  - jim byla podávána stejná zkoušená léčivá látka ve formě přípravku odlišného složení nebo odlišnou cestou;
- d) frekvence pozorovaných nežádoucích účinků;
- e) popřípadě pozorování týkajících se účinku na užitkovost zvířat;
- f) podrobností týkajících se pokusných zvířat, u kterých může být zvýšené riziko v důsledku jejich věku, způsobu chovu nebo krmení, nebo účelu, pro který jsou určena, nebo zvířat, jejichž fyziologický nebo patologický stav vyžaduje zvláštní zřetel;
- g) statistických hodnocení výsledků.

Zkoušející na závěr vypracuje obecné závěry týkající se účinnosti a bezpečnosti veterinárního přípravku za navrhaných podmínek použití, spolu s veškerými informacemi týkajícími se indikací a kontraindikací, dávkování a průměrné délky léčby a popřípadě veškerých pozorovaných interakcí s ostatními veterinárními přípravky nebo doplňkovými látkami v krmivech a veškerých zvláštních opatření, která mají být přijímána v průběhu léčby, a popřípadě pozorovaných klinických příznaků předávkování.

V případě fixních kombinací léčivých látek zkoušející dále vypracuje závěry týkající se bezpečnosti a

účinnosti přípravku ve srovnání s odděleným podáváním dotčených léčivých látek.

## **Hlava II**

### **Požadavky na imunologické veterinární léčivé přípravky**

Aniž jsou dotčeny zvláštní požadavky stanovené právními předpisy Společenství o tlumení a eradikaci některých infekčních nákaz zvířat, vztahují se na imunologické veterinární přípravky následující požadavky, s výjimkou případů, kdy jsou přípravky určené k použití u některých druhů nebo pro konkrétní indikace ve smyslu hlavy III této přílohy a příslušných pokynů.

### **Část 1:**

#### **Souhrn registrační dokumentace**

##### **A. Administrativní údaje**

Imunologický veterinární přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován názvem a názvem léčivé látky či léčivých látek, spolu s biologickou aktivitou, účinností nebo titrem, lékovou formou, popřípadě cestou a způsobem podání a popisem konečného prodejního balení přípravku, včetně obalu, označení na obalu a příbalové informace. Zředovače mohou být baleny společně s lékovkami obsahujícími léčivou látku nebo mohou být baleny samostatně.

Informace o zředovacích, které jsou nezbytné pro rekonstituci přípravku, musí být součástí registrační dokumentace. Imunologický veterinární přípravek se považuje za jeden přípravek i tehdy, pokud je k přípravě různých aplikačních forem konečného přípravku nutné použít více než jeden zředovač, což může být z důvodu různých cest či způsobů podání.

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

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

K administrativním údajům se připojí kopie dokumentu, který prokazuje, že výrobce má povolení výroby imunologických veterinárních přípravků podle § 62 zákona. Dále se uvede seznam organismů, se kterými si v místě výroby zachází.

Žadatel předloží seznam zemí, ve kterých byla udělena registrace, a seznam zemí, ve kterých byla žádost předložena nebo zamítnuta.

##### **B. Souhrn údajů o přípravku, označování na obalu a příbalová informace**

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku v souladu s přílohou č. 3 této vyhlášky.

Dále žadatel předloží návrh textu pro označení na vnitřním a vnějším obalu v souladu s § 37 zákona, společně s příbalovou informací, pokud je požadována, podle § 37 odst. 3 zákona. Žadatel dále předloží jeden nebo více vzorků nebo návrhů prodejního balení všech vnitřních a vnějších obalů, ve kterých má být veterinární přípravek uváděn na trh v českém jazyce, v odůvodněném případě v jednom z úředních jazyků Evropské unie. Po dohodě s Veterinárním ústavem lze návrhy prodejního balení předložit pouze v černobílém provedení a v elektronické podobě.

### **C. Podrobné a kritické souhrny**

Každý podrobný a kritický souhrn podle § 26 odst. 6 zákona musí být vypracován s ohledem na aktuální stav vědeckého poznání v době podání žádosti. Obsahovat vždy vyhodnocení všech zkoušek a hodnocení, které tvoří dokumentaci k žádosti o registraci, a zaměřit se na všechny záležitosti důležité pro posouzení jakosti, bezpečnosti a účinnosti imunologického veterinárního přípravku. Zahrnuté do něj jsou podrobné výsledky zkoušek a hodnocení a přesné odkazy na literaturu.

Všechny důležité údaje se shrnou v dodatku k podrobným a kritickým souhrnům, v podobě tabulek nebo grafů, je-li to možné. Podrobné a kritické souhrny musí obsahovat přesné křížové odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.

Podrobné a kritické souhrny musí být opatřeny podpisem a datovány a musí k nim být připojeny informace o vzdělání, školení a profesních zkušenostech autora. Uvede se profesní vztah autora k žadateli.

## **Část 2:**

### **Chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace (jakost)**

Všechny zkušební postupy musí splňovat nezbytná kritéria pro analýzu a kontrolu jakosti výchozích surovin a konečného přípravku a musí být validovány. Předloží se výsledky validačních studií. Uvede se dostatečně podrobně popis veškerých zvláštních přístrojů a zařízení, které mohou být použity, popřípadě se přiloží nákres. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy.

V případě zkušebních postupů uvedených v Evropském lékopisu nebo lékopisu členského státu může být tento popis nahrazen přesným odkazem na daný lékopis.

Pokud je to možné, použije se chemický a biologický referenční materiál Evropského lékopisu. Pokud jsou použity jiné referenční přípravky a standardy, musí být uvedeny a podrobně popsány.

### **A. Kvalitativní a kvantitativní údaje o složkách**

#### **1. Kvalitativní údaje**

"Kvalitativními údaji" o všech složkách imunologického veterinárního přípravku se rozumí

označení nebo popis:

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

Tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o obalu a popřípadě o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude imunologický veterinární přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány. Pokud daný prostředek není dodáván s imunologickým veterinárním přípravkem, musí být poskytnuty důležité informace o tomto prostředku, pokud jsou nezbytné pro hodnocení přípravku.

## 2. Obvyklá terminologie (názvosloví)

Obvyklou terminologií, která se použije při popisu složek imunologických veterinárních přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení § 26 odst. 5 písm. b) zákona rozumí:

- v případě látek uvedených v Evropském lékopisu, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopisu jednoho z členských států, hlavní název příslušného článku, který bude závazný pro všechny takové látky, s odkazem na daný lékopis,
- v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací, který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název nebo přesné vědecké označení, se popisují údaji o původu a způsobu přípravy, s případným doplněním jakýchkoli jiných důležitých podrobností,
- v případě barviv označení "E" kódem, který je jim přidělen podle jiného právního předpisu 13a).

## 3. Kvantitativní údaje

Při uvádění "kvantitativních údajů" o léčivých látkách imunologického veterinárního přípravku je nezbytné, kdykoliv je to možné, uvádět počet organismů, obsah specifikovaných bílkovin, hmotnost, počet mezinárodních jednotek (IU) nebo jednotek biologické aktivity, a to buď v jednotce lékové formy/dávky, nebo v jednotce objemu, a s ohledem na adjuvans a složky pomocných látek uvádět hmotnost nebo objem každé z nich s náležitým přihlédnutím k podrobnostem stanoveným v oddíle B.

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

Jednotky biologické aktivity, pro které neexistují žádné veřejně dostupné údaje, se vyjádří tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o aktivitě látek, např. uvedením imunologického efektu, na kterém je založena metoda pro stanovení dávky.

## 4. Vývoj přípravku

Předloží se vysvětlení týkající se volby složení, složek a vnitřního obalu, doložené vědeckými údaji

o vývoji přípravku. Uvede se nadsazení s jeho odůvodněním.

-----  
*13a) Vyhláška č. 4/2008 Sb., kterou se stanoví druhy a podmínky použití přídatných látek a extrakčních rozpouštědel při výrobě potravin.*

## **B. Popis způsobu výroby**

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

Pro tento účel musí obsahovat alespoň:

- různé stupně výroby (včetně výroby antigenu a postupů purifikace), aby bylo možné posoudit opakovatelnost výrobního postupu a rizika nežádoucího ovlivnění konečných přípravků, jako je mikrobiologická kontaminace. Musí být prokázána validace klíčových stupňů výrobního postupu a validace výrobního postupu jako celku s výsledky validačních studií u tří po sobě následujících šarží vyrobených za použití popsaneho způsobu výroby,
- v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se bezpečnostních opatření přijatých k zajištění homogenity a shody mezi jednotlivými šaržemi konečného přípravku,
- uvedení všech látek s uvedením stupně výroby, při kterém jsou použity, včetně těch, které nelze v průběhu výroby získat nebo které nejsou obsaženy v konečném přípravku,
- podrobnosti o homogenizaci (blendování), s uvedením kvantitativních údajů o všech použitých látkách,
- uvedení stupňů výroby, ve kterých se provádí odběr vzorků pro kontrolní zkoušky v průběhu výroby.

## **C. Výroba a kontrola výchozích surovin**

Pro účely tohoto odstavce se "výchozími surovinami" rozumějí všechny složky použité pro výrobu imunologického veterinárního přípravku. Kultivační média sestávající z několika složek použita pro výrobu léčivé látky se považují za jednu výchozí surovinu. Nicméně kvalitativní a kvantitativní složení jakéhokoli kultivačního média musí být předloženo, pokud se orgány domnívají, že tyto informace jsou důležité pro jakost konečného přípravku a jakákoli případná rizika. Pokud jsou pro přípravu těchto kultivačních médií použity suroviny živočišného původu, musí být uvedeny použité druhy zvířat a tkání.

Registrační dokumentace musí obsahovat specifikace, informace o zkouškách, které mají být provedeny za účelem kontroly jakosti všech šarží výchozích surovin, a výsledky pro šarže pro všechny použité složky a musí být předložena v souladu s následujícími ustanoveními.

### **1. Výchozí suroviny uvedené v lékopisu**

Pro všechny výchozí suroviny, které jsou uvedeny v Evropském lékopisu se použijí články uvedeného lékopisu.

Pokud jde o ostatní látky, může každý členský stát požadovat dodržování svého vlastního národního lékopisu s ohledem na přípravky vyráběné na jeho území.

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

Barviva ve všech případech splňují vždy požadavky stanovené v Hlavě VIII této přílohy.

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

V případech, kdy by specifikace nebo jiná ustanovení uvedená v článku Evropského lékopisu nebo v lékopisu členského státu mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od žadatele o registraci vhodnější specifikace. Údajná nedostatečnost musí být oznámena orgánům odpovědným za dotýčný lékopis.

V případech, kdy není výchozí surovina popsána ani v Evropském lékopisu, ani v lékopisu členského státu, může být uznán soulad s článkem lékopisu třetí země; v takových případech předloží žadatel kopii takového článku, v případě potřeby společně s validací zkušebních postupů obsažených v článku a popřípadě s překladem.

Jsou-li používány výchozí suroviny živočišného původu, musí být v souladu s příslušnými články včetně obecných článků a obecných kapitol Evropského lékopisu. Prováděné zkoušky a kontroly musí být přiměřené s ohledem na výchozí surovinu.

Žadatel předloží dokumentaci k tomu, aby prokázal, že výchozí suroviny a výroba veterinárního přípravku jsou v souladu s požadavky Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zviřecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních přípravků, jakož i s požadavky odpovídajícího článku Evropského lékopisu. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušný článek Evropského lékopisu.

## 2. Výchozí suroviny neuvedené v lékopisu

### 2.1 Výchozí suroviny biologického původu

Popis se uvede formou článku (monografie).

Výroba vakcín musí být vždy, když je to možné, založena na systému jednotné inokulace a na zavedených buněčných inokulech. Pro výrobu imunologických veterinárních přípravků obsahujících séra musí být uveden původ, obecný zdravotní a imunologický stav zvířat, od kterých jsou získávána, a definovány použité směsi surovin.

Původ, včetně zeměpisné oblasti, a veškeré kroky prováděné s výchozími surovinami se popíší a dokumentují. V případě geneticky upravených výchozích surovin musí tyto informace obsahovat podrobnosti, jako je popis výchozích buněk a kmenů, konstrukce expresního vektoru (název, původ, funkce replikonu, promotor, další regulační mechanismy), kontrola účinné inzerce sekvence DNA nebo RNA, oligonukleotidové sekvence plazmidového vektoru v buňkách, plazmid použitý pro kotransfekci,

přidané nebo deletované geny, biologickou aktivitu konečného konstruktů a exprimovaných genů, počet kopií a genetická stabilita.

Inokula, včetně buněčných inokul a surového séra pro výrobu imunních sér, musí být zkoušena na identitu a přítomnost cizích agens.

Musí být předloženy informace týkající se všech použitých látek biologického původu ve všech stupních výrobního procesu. Tyto informace zahrnují:

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

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

Pokud jsou použita buněčná inokula, musí být prokázáno, že buněčné charakteristiky zůstávají nezměněny až do nejvyšší pasáže použité pro výrobu.

V případě živých oslabených vakcín musí být předložen důkaz stability dosaženého oslabení inokula.

Musí být předložena dokumentace prokazující, že inokula, buněčná inokula, šarže séra a jiné suroviny pocházející z druhů zvířat relevantních pro přenos TSE jsou v souladu s požadavky Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních přípravků, jakož i s požadavky příslušného článku Evropského lékopisu. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušný článek Evropského lékopisu.

Pokud to požaduje příslušný orgán, předloží se vzorky biologické výchozí suroviny nebo činidel použitých ve zkušebních postupech, aby mohl tento orgán zajistit provedení kontrolních zkoušek.

## 2.2 Výchozí suroviny, které nemají biologický původ

Popis se uvede formou článku (monografie) s následujícími náležitostmi:

- název výchozí suroviny splňující požadavky oddílu A bodu 2 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy,
- popis výchozí suroviny uvedený formou podobnou té, která je používána v popisné části látek v Evropském lékopisu,
- funkce výchozí suroviny,
- způsob identifikace,
- všechna zvláštní opatření, která mohou být nezbytná při skladování výchozí suroviny, a v případě potřeby, maximální doba skladování.

#### **D. Kontrolní zkoušky prováděné v průběhu výrobního procesu**

1. Registrační dokumentace obsahuje vždy údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které jsou prováděny při výrobě ve stádiu meziprojektu za účelem ověření souladu výrobního procesu a konečného přípravku.

2. V případě inaktivovaných nebo detoxikovaných vakcín musí být inaktivace či detoxikace zkoušeny v každém výrobním cyklu bezprostředně po proběhnutí procesu inaktivace či detoxikace a po neutralizaci, pokud nastane, avšak před dalším stupněm výroby.

#### **E. Kontrolní zkoušky konečného přípravku**

U všech zkoušek se pro účely hodnocení jakosti uvede s dostatečně přesnými podrobnostmi popis metod analýzy konečného přípravku.

Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku. Pokud existují příslušné lékopisné články a pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než ty, které jsou uvedeny v článcích Evropského lékopisu nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopisu členského státu, musí být předložen důkaz, že konečný přípravek by splňoval požadavky na kvalitu stanovené příslušným lékopisem pro příslušnou lékovou formu, pokud by byl zkoušen podle příslušných článků. V žádosti o registraci se uvedou zkoušky, které jsou prováděny na reprezentativních vzorcích každé šarže konečného přípravku. Musí být uvedena četnost zkoušek, které nejsou prováděny u každé šarže. Uvedou se limity pro propouštění.

Pokud je to možné, používá se chemický a biologický referenční materiál Evropského lékopisu. Jestliže jsou používány jiné referenční přípravky a standardy, musí být uvedeny a podrobně popsány.

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

Zkoušky obecných vlastností, se vždy, když je to možné, týkají kontroly průměrných hmotností a maximálních odchylek, mechanických, fyzikálních nebo chemických zkoušek, fyzikálních vlastností, jako jsou hustota, pH, viskozita atd. Pro každou z těchto vlastností musí žadatel pro každý jednotlivý případ určit specifikace s odpovídajícími mezemi spolehlivosti.

##### **2. Totožnost léčivé látky či léčivých látek**

Pokud je to nezbytné, provede se zvláštní zkouška totožnosti.

##### **3. Titr či síla šarže**

U každé šarže se provede kvantifikace léčivé látky, která prokáže, že každá šarže obsahuje odpovídající sílu nebo titr k zajištění bezpečnosti a účinnosti.

#### 4. Identifikace a stanovení obsahu adjuvans

V konečném přípravku se ověří množství a povaha adjuvans a jeho složek v rozsahu dostupných zkušebních postupů.

#### 5. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

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

Provedení zkoušky pro horní a spodní limit je povinné pro konzervační látky. Provedení zkoušky pro horní limit je povinné pro jakoukoliv jinou pomocnou látku, která může být příčinou nežádoucího účinku.

#### 6. Zkoušky bezpečnosti

Kromě výsledků zkoušek předložených v souladu s částí 3 této hlavy (zkoušky bezpečnosti) musí být předloženy údaje o zkouškách bezpečnosti šarže. Tyto zkoušky spočívají nejlépe ve studiích předávkování prováděných alespoň u jednoho z nejcitlivějších cílových druhů zvířat a alespoň doporučenou cestou podání, která představuje největší riziko. Od rutinního používání zkoušky bezpečnosti šarže může být v zájmu dobrých životních podmínek zvířat upuštěno, pokud byl vyroben dostatečný počet po sobě následujících výrobních šarží, které tuto zkoušku splnily.

#### 7. Zkouška na sterilitu a čistotu

Provedeny musí být odpovídající zkoušky k prokázání nepřítomnosti kontaminace cizími agens nebo jinými látkami podle povahy imunologického veterinárního přípravku, způsobu a podmínek výroby. Pokud je rutinně u každé šarže používáno méně zkoušek, než vyžaduje příslušný Evropský lékopis, prováděné zkoušky musí být zásadní pro prokázání shody s článkem. Je nutné předložit důkaz o tom, že pokud by imunologický veterinární přípravek byl podroben všem zkouškám v souladu s článkem lékopisu splňoval by požadavky takového článku.

#### 8. Zbytková vlhkost

Každá šarže lyofylizovaného přípravku musí být zkoušena na obsah zbytkové vlhkosti.

#### 9. Inaktivace

U inaktivovaných vakcín se na přípravku v konečném vnitřním obalu provede zkouška k ověření inaktivace, pokud tato zkouška nebyla provedena v pokročilém stupni výrobního postupu.

### **F. Shoda mezi jednotlivými šaržemi**

K tomu, aby bylo zajištěno, že kvalita přípravku je u jednotlivých šarží shodná, a aby byla prokázána shoda se specifikacemi, musí být předložen úplný protokol tří po sobě následujících šarží, který obsahuje výsledky všech zkoušek provedených během výroby a u konečného přípravku.

### **G. Zkoušky stability**

Údaje a dokumentace přikládané k žádosti o registraci § 26 odst. 5 písm. f) a h) zákona se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

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

Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrhovanou dobu použitelnosti za všech navrhovaných podmínek skladování.

V případě přípravků podávaných v krmivu musí být rovněž uvedeny informace o době použitelnosti přípravku v různých stádiích přimíchání do krmiva, pokud je vmícháván v souladu s doporučenými pokyny.

Pokud konečný přípravek vyžaduje, aby byl před podáním rekonstituován, nebo je podáván v pitné vodě, předloží se podrobnosti o navrhované době použitelnosti přípravku rekonstituovaného v souladu s doporučením. Předloží se údaje dokládající navrhovanou dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku.

Údaje o stabilitě získané u kombinovaných přípravků mohou být použity jako předběžné údaje pro deriváty obsahující jednu či více stejných složek.

Navrhovaná doba použitelnosti při používání musí být odůvodněna.

Prokázána musí být účinnost jakéhokoli systému konzervace.

Informace o účinnosti konzervačních látek u jiných podobných imunologických veterinárních přípravků od stejného výrobce mohou být dostačující.

### **H. Další informace**

Registrační dokumentace může obsahovat informace týkající se jakosti imunologického veterinárního přípravku, které nejsou obsaženy v předcházejících oddílech.

## **Část 3: Zkoušky bezpečnosti**

## **A. Úvod a obecné požadavky**

Zkoušky bezpečnosti musí ukázat možná rizika imunologického veterinárního přípravku, která se mohou vyskytnout za navržených podmínek použití u zvířat: tato rizika se vyhodnotí ve vztahu k možným přínosům přípravku.

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

Studie bezpečnosti se provádějí u cílových druhů zvířat. Použitá dávka musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a šarže použítá ke zkoušení bezpečnosti se odebere z šarže nebo šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsaným v části 2 registrační dokumentace předložené s žádostí o registraci.

Pokud imunologický veterinární přípravek obsahuje živý organismus, dávka, která má být použita v laboratorních zkouškách popsaných v oddílech B.1 a B.2, musí odpovídat množství přípravku obsahujícího maximální titr. Je-li to nezbytné, koncentrace antigenu může být upravena tak, aby byla získána požadovaná dávka. U inaktivovaných vakcín musí použitá dávka odpovídat množství doporučenému pro použití obsahujícímu maximální obsah antigenu, s výjimkou odůvodněných případů.

Dokumentace týkající se bezpečnosti se použije k hodnocení možných rizik, která mohou vznikat z vystavení člověka k působení veterinárnímu přípravku, například během podávání přípravku zvířeti.

## **B. Laboratorní zkoušky**

### **1. Bezpečnost podání jedné dávky**

Imunologický veterinární přípravek se podá v doporučené dávce a všemi doporučenými cestami podání zvířatům všech druhů a kategorií, pro které je určen, a to včetně nejmladších zvířat, kterým může být podáván. Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a místních reakcí. Tyto studie popřípadě zahrnou podrobné postmortální makroskopické a mikroskopické vyšetření místa injekce. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitkovosti.

Zvířata se pozorují a vyšetřují až do doby, kdy už nelze očekávat výskyt reakcí, přičemž období pozorování a vyšetřování zvířat však musí vždy trvat nejméně 14 dnů po podání.

Tato studie může být součástí studie týkající se opakovaného podání dávky, která je požadována podle bodu 3, nebo od takové studie lze upustit, pokud výsledky studie týkající se podání zvýšené dávky požadované v bodě 2 neodhalily žádné příznaky celkové nebo místní reakce.

### **2. Bezpečnost jednoho podání zvýšené dávky**

Zkoušky týkající se podání zvýšené dávky se vyžadují pouze u živých imunologických veterinárních přípravků.

Zvýšená dávka imunologického veterinárního přípravku se podá všemi doporučenými cestami podání zvířatům nejcitlivějších kategorií cílových druhů, pokud neexistují důvody pro výběr nejcitlivějších cest z několika podobných cest podání. V případě imunologických veterinárních přípravků podávaných injekčně musí být dávky a cesta či cesty podání zvoleny s přihlédnutím k maximálnímu objemu, který může být podán na jakémkoli jednom místě injekce. Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a místních reakcí nejméně po dobu 14 dnů po podání. Zaznamenají se další kritéria, jako je rektální teplota a měření užitkovosti.

V případě potřeby zahrnují tyto studie podrobná postmortální makroskopická a mikroskopická vyšetření místa injekce, pokud toto nebylo provedeno v souladu s bodem 1.

### 3. Bezpečnost po opakovaném podání jedné dávky

Jestliže se imunologické veterinární přípravky mají podávat více než jednou, jako součást základního vakcinačního schématu, požaduje se předložení studie opakovaného podání jedné dávky, která má odhalit jakékoliv nežádoucí účinky vyvolané takovým podáním. Tyto zkoušky se provádějí u nejcitlivějších kategorií cílových druhů zvířat, jako například u určitých plemen, či věkových skupin, a za použití všech doporučených cest podání.

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

### 4. Zkoušky reprodukčních ukazatelů

Předložení zkoušek reprodukčních ukazatelů může být nutné, pokud údaje naznačují, že výchozí surovina, ze které je přípravek odvozen, může být potenciálním rizikovým faktorem. Zkouší se reprodukční ukazatele samců a nebřezích a březích samic po podání doporučené dávky nejcitlivější cestou podání. Dále se zkouší škodlivé účinky na potomstvo, včetně teratogenních a abortivních účinků.

Tyto studie mohou tvořit část studií bezpečnosti popsaných v bodech 1, 2, 3 nebo ve studiích prováděných v terénních podmínkách stanovených v oddíle C.

### 5. Zkoušky imunologických funkcí

Pokud by imunologický veterinární přípravek mohl nepříznivě ovlivňovat imunitní odpověď očkování nebo jeho potomstva, provedou se patřičné zkoušky imunologických funkcí.

### 6. Zvláštní požadavky na živé vakcíny

## 6.1 Šíření vakcinačního kmene

Vyšetří se šíření vakcinačního kmene z vakcinovaných cílových zvířat na nevakcinovaná, a to s využitím doporučené cesty podání, která může s největší pravděpodobností působit šíření. Dále může být nezbytné vyšetřit šíření na necílové druhy zvířat, které by mohly být vysoce vnímavé k živému vakcinačnímu kmeni.

## 6.2 Šíření ve vakcinovaném zvířeti

Trus, moč, mléko, vejce, sekrety dutiny ústní a nosní a další sekrety se dle povahy přípravku zkouší na přítomnost organismu. Dále může být nutné předložení studií šíření vakcinačního kmene v těle, se zvláštní pozorností k predilekčním místům replikace organismu. V případě živých vakcín pro zoonózy ve smyslu jiného právního předpisu 13d) k použití u zvířat určených k produkci potravin musí tyto studie obzvláště brát zřetel na perzistenci organismu v místě injekce.

## 6.3 Reverze k virulenci oslabených vakcín

Reverze k virulenci se vyšetřuje u matečného inokula. Pokud matečné inokulum není k dispozici v dostatečném množství, vyšetří se inokulum z nejnižší pasáže použité pro výrobu. Použití jiné pasáže musí být odůvodněno. Úvodní vakcinace se provede s použitím cesty podání, která může nejpravděpodobněji vést k reverzi k virulenci. Provedou se následné pasáže na pěti skupinách cílových druhů zvířat, pokud neexistují důvody pro provedení více pasáží nebo pokud organismus nezmizí ze zkoušených zvířat dříve. Pokud se organismus nereplikuje dostatečně, provede se tolik pasáží, kolik je možno provést u cílových druhů zvířat.

## 6.4 Biologické vlastnosti vakcinačního kmene

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

## 6.5 Rekombinace nebo předávání genomu kmenů

Předloží se argumenty týkající se pravděpodobnosti rekombinace nebo předávání genomu s terénními nebo dalšími kmeny.

## 7. Bezpečnost pro uživatele

Tento oddíl obsahuje údaje o účincích pozorovaných v předcházejících oddílech a uvádí je ve spojitost s typem a rozsahem expozice člověka k danému přípravku za účelem formulování odpovídajících varování pro uživatele a dalších opatření v oblasti řízení rizik.

## 8. Zkoušení reziduí

U imunologických veterinárních přípravků není za běžných okolností nutné provádět zkoušku reziduí. Pokud jsou však při výrobě imunologického veterinárního přípravku použity adjuvans nebo konzervační látky, v dokumentaci se předloží posouzení možnosti přetrvání reziduí v potravinách. Je-li to nezbytné předloží se údaje o šetření účinků takových reziduí.

Navrhne se ochranná lhůta a její dostatečnost se diskutuje ve vztahu k veškerým provedeným zkouškám reziduí.

## 9. Interakce

Jestliže je v souhrnu údajů o přípravku obsaženo prohlášení o slučitelnosti s jinými imunologickými veterinárními přípravky, uvedou se údaje týkající se bezpečnosti takového spojení. Popsány musí být jakékoli známé interakce s veterinárními přípravky.

---

*13d) Vyhláška č. 356/2004 Sb., o sledování (monitoringu) zoonóz a původců zoonóz a o změně vyhlášky č. 299/2003 Sb., o opatřeních pro předcházení a zdolávání nákaz a nemocí přenosných ze zvířat na člověka.*

### C. Studie prováděné v terénních podmínkách

S výjimkou odůvodněných případů se výsledky laboratorních studií doplní údaji ze studií prováděných v terénních podmínkách, pro tyto studie se použijí šarže vyrobené v souladu s výrobním postupem popsáným v žádosti o registraci. Tyto studie prováděné v terénních podmínkách mohou zároveň zkoumat bezpečnost i účinnost.

### D. Hodnocení rizik pro životní prostředí

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

Takové hodnocení se za obvykle provádí ve dvou fázích. První fáze hodnocení musí být provedena vždy. Hodnocení se provede v souladu se pokyny Komise a agentury. Toto hodnocení stanoví možné vystavení životního prostředí přípravku a míru rizika spojeného s jakoukoli takovou expozicí s přihlédnutím zejména k následujícím bodům:

- cílový druh zvířat a předpokládané používání,
- způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do životního prostředí,
- možné vylučování přípravku a jeho léčivých látek do životního prostředí z ošetřovaných zvířat a přetrvávání v exkretech,
- odstraňování nepoužitelného přípravku nebo odpadů z tohoto přípravku.

V případě živých vakcinačních kmenů, které mohou být původci zoonóz, se rovněž posoudí riziko pro člověka.

Pokud závěry první fáze poukazují na možné vystavení životního prostředí přípravku, přikročí žadatel k druhé fázi a zhodnotí možné riziko či rizika, která veterinární přípravek může představovat pro životní prostředí. Pokud je to nezbytné, provedou se další zkoušky vlivu přípravku (půda, voda, vzduch, vodní systémy, necílové organismy).

#### **E. Hodnocení požadované pro veterinární přípravky obsahující geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávající**

V případě veterinárních přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávajících musí být k žádosti přiloženy dokumenty požadované podle jiného právního předpisu 9).

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

### **Část 4: Zkoušky účinnosti**

#### **Kapitola I**

##### **1. Obecné zásady**

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

##### **2. Provádění hodnocení**

Všechna hodnocení účinnosti musí být prováděna v souladu s plně posouzeným podrobným protokolem, který je písemně zaznamenán před zahájením hodnocení. Dobré životní podmínky zvířat zařazených do hodnocení podléhají veterinárnímu dozoru a plně se zohledňují při přípravě každého protokolu hodnocení a v průběhu celého hodnocení.

Hodnocení probíhá podle předem vypracovaných systematických písemných postupů upravujících organizaci, provádění, sběr údajů, dokumentaci a ověřování hodnocení účinnosti.

S výjimkou odůvodněných případů musí být hodnocení prováděna v terénních podmínkách prováděna v souladu se stanovenými zásadami správné klinické praxe.

Před zahájením všech hodnocení prováděných v terénních podmínkách musí být získán a

zaznamenán informovaný souhlas majitele zvířat, která budou zařazena do hodnocení.

Majitel zvířat musí být zejména písemně informován o důsledcích, které má zařazení zvířat do hodnocení pro následné zacházení s ošetřenými zvířaty a pro získávání potravin z nich. Kopie tohoto oznámení, podepsaná a datovaná majitelem zvířat, se zařadí do dokumentace hodnocení.

Pokud není hodnocení prováděné v terénních podmínkách prováděno s využitím zaslepení, použije se pro označování na obalu přípravků určených k použití ve veterinárních hodnoceních prováděných v terénních podmínkách § 37 zákona obdobně. Ve všech případech musí být obal výrazně a nesmazatelně označen slovy "pouze k veterinárnímu hodnocení prováděnému v terénních podmínkách".

## Kapitola II

### A. Obecné požadavky

1. Volba antigenu nebo vakcinačních kmenů musí být odůvodněna na základě epizootologických údajů.

2. Hodnocení účinnosti prováděná v laboratoři musí být prováděna formou kontrolovaných zkoušek s využitím neošetřovaných zvířat v kontrolních skupinách, s výjimkou případů, kdy to není možné z důvodů zajištění dobrých životních podmínek zvířat, a případů, kdy lze účinnost prokázat jinak.

Obecně se tato laboratorní hodnocení doplní hodnoceními prováděnými v terénních podmínkách, včetně neošetřovaných zvířat v kontrolních skupinách.

Veškerá hodnocení se popíše dostatečně podrobně, aby je bylo možno zopakovat v kontrolovaných hodnoceních prováděných na žádost příslušných orgánů. Zkoušející musí prokázat, že všechny použité techniky odpovídají účelu, ke kterému jsou použity.

Předloží se zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.

3. Účinnost imunologického veterinárního přípravku se prokazuje pro všechny kategorie cílových druhů zvířat, pro které je vakcinace doporučena, všemi doporučenými cestami podání a s využitím navrženého časového rozvrhu podávání. V případě potřeby se odpovídajícím způsobem vyhodnotí vliv pasivně získaných a mateřských protilátek na účinnost vakcíny. S výjimkou odůvodněných případů se nástup a trvání imunity stanoví s ohledem na údaje získané v rámci hodnocení a doloží se takovými údaji.

4. Účinnost každé složky polyvalentních (vícesložkových) a kombinovaných imunologických veterinárních přípravků musí být prokázána. Pokud je přípravek doporučen k podání v kombinaci s dalším veterinárním přípravkem nebo k současnému podání s dalším veterinárním přípravkem, musí být prokázáno, že jsou tyto přípravky kompatibilní.

5. Pokud je přípravek součástí vakcinačního schématu doporučeného žadatelem, musí být prokázán účinek primovakcinace či revakcinace nebo přispění imunologického veterinárního přípravku k účinnosti celého programu.

6. Použitá dávka musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a šarže použitá pro zkoušení účinnosti musí být získána z šarže či šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsaným v části 2 žádosti o registraci.

7. Jestliže je v souhrnu údajů o přípravku uvedeno tvrzení o kompatibilitě s jinými imunologickými přípravky, musí se prošetřit účinnost související s takovým spojením. Popíší se jakékoli další známé interakce s jakýmkoli jinými veterinárními přípravky. Souběžné nebo simultánní použití může být povoleno, pokud je podloženo odpovídajícími studii.

8. V případě diagnostických imunologických veterinárních přípravků podávaných zvířatům žadatel uvede, jak mají být vyhodnoceny reakce na přípravek.

9. V případě vakcín určených k rozlišení vakcínovaných a nakažených zvířat [značené (markerové) vakcíny], kdy se tvrzení o účinnosti spoléhá na in vitro diagnostické zkoušky, se předloží dostatečné údaje o diagnostických zkouškách, které umožní odpovídající posouzení těchto tvrzení týkajících se markerových vlastností.

## **B. Hodnocení prováděná v laboratoři**

1. Prokázání účinnosti se zásadně provádí za řádně kontrolovaných laboratorních podmínek čelenží po podání imunologického veterinárního přípravku cílovému zvířeti za doporučených podmínek použití. Pokud je to možné, musí podmínky, za kterých je čelenž prováděna, napodobovat přirozené podmínky infekce. Předloží se podrobnosti o čelenžním kmenu a jeho vhodnosti pro čelenžní zkoušku.

U živých vakcín se s výjimkou odůvodněných případů použijí šarže obsahující minimální titr nebo účinnost. U jiných přípravků se s výjimkou odůvodněných případů použijí šarže s minimálním obsahem léčivé látky.

2. Vždy když je to možné, určí se a dokumentuje se imunitní mechanismus (buněčná/humorální imunita, místní/generalizovaná odpověď, třídy imunoglobulinů), který je vyvolán v důsledku podání imunologického veterinárního přípravku cílovým zvířatům doporučenou cestou podání.

## **C. Hodnocení prováděná v terénních podmínkách**

1. S výjimkou odůvodněných případů se výsledky laboratorních hodnocení doplní údaji o hodnoceních prováděných v terénních podmínkách, s použitím reprezentativních šarží výrobního postupu popsaného v žádosti o registraci. Tato studie prováděná v terénních podmínkách může zkoumat bezpečnost i účinnost.

2. Pokud laboratorní hodnocení nemohou poskytnout podklady pro hodnocení účinnosti, je možné uznat pouze hodnocení provedená v terénních podmínkách.

## **Část 5: Údaje a dokumenty**

## A. Úvod

Dokumentace týkající se studií bezpečnosti a účinnosti musí obsahovat úvod, ve kterém je vymezen předmět a kde jsou uvedeny zkoušky, které byly provedeny podle částí 3 a 4, jakož i shrnutí, spolu s podrobnými odkazy na bibliografii. Toto shrnutí musí obsahovat objektivní diskusi o všech získaných výsledcích a musí vést k závěru o bezpečnosti a účinnosti imunologického veterinárního přípravku. Vypuštění jakýchkoli zkoušek nebo hodnocení ze seznamu musí být uvedeno a diskutováno.

## B. Laboratorní studie

U všech studií musí být uvedeny následující údaje:

1. shrnutí,
2. název subjektu, který studie provedl,
3. podrobný zkušební protokol, ve kterém je uveden popis použitých metod, zařízení a látek, podrobnosti jako druh nebo plemeno zvířat, kategorie zvířat, odkud byla získána, jejich identifikace a počet, podmínky, za kterých byla držena a krmena (mimo jiné s uvedením, zda byla prosta specifikovaných patogenů nebo specifikovaných protilátek, typu a množství všech doplňkových látek obsažených v krmivu), dávka, cesta, rozvrh a data podání, popis a zdůvodnění použitých statistických metod,
4. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo nebo zda nebyla nijak ošetřována,
5. v případě ošetřovaných zvířat a tam, kde je to vhodné, zda byl těmto zvířatům podáván zkoušený přípravek či jiný přípravek registrovaný ve Společenství,
6. všechna obecná a individuální pozorování a získané výsledky (s uvedením průměrů a standardních odchylek), a to příznivé i nepříznivé. Údaje se popíší dostatečně podrobně, aby bylo možno výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem. Primární údaje se předloží ve formě tabulek. K vysvětlení a doložení mohou být výsledky provázeny reprodukcemi záznamů, mikrosnímky či jiným vhodným způsobem,
7. povaha, četnost a trvání pozorovaných nežádoucích účinků,
8. počet zvířat vyřazených předčasně ze studií s uvedením důvodu či důvodů pro jejich vyřazení,
9. statistické hodnocení výsledků, pokud to požaduje program zkoušení, a rozptyl v získaných datech,
10. výskyt a průběh veškerých interkurentních onemocnění,
11. veškeré podrobnosti týkající se veterinárních přípravků (jiných než je zkoušený přípravek), jejichž podání bylo v průběhu studie nezbytné,
12. objektivní diskuse o získaných výsledcích, která vede k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

## C. Studie prováděné v terénních podmínkách

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

1. shrnutí,
2. jméno, adresu, funkci a kvalifikaci pověřeného zkoušejícího,
3. místo a datum podání, kód identifikace, který může odkazovat na jméno a adresu majitele zvířete či zvířat,
4. podrobnosti o protokolu hodnocení, s uvedením popisu použitých metod, zařízení a látek, podrobnosti

jako cesta podání, rozvrh podávání, dávka, kategorie zvířat, délka pozorování, sérologická odpověď a další vyšetření provedená u zvířat po podání,

5. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo nebo zda nebyla nijak ošetřena,
6. identifikaci ošetřených zvířat a zvířat v kontrolních skupinách (podle situace hromadnou nebo individuální), jako je druh, plemena nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav,
7. krátký popis způsobu chovu a krmení, s uvedením typu a množství veškerých doplňkových látek obsažených v krmivu,
8. veškeré údaje týkající se pozorování, parametrů užítkovosti a výsledků (s uvedením průměrů a standardních odchylek); pokud byly prováděny zkoušky a měření u jednotlivých zvířat, uvedou se individuální údaje,
9. veškerá pozorování a výsledky studií, příznivé i nepříznivé, s úplným výčtem pozorování a výsledků objektivních zkoušek účinku požadovaných pro hodnocení přípravku; uvedou se použité techniky a vysvětlí se význam všech odchylek ve výsledcích,
10. účinky na užítkovost zvířat,
11. počet zvířat vyřazených předčasně ze studií a důvody pro jejich vyřazení,
12. povahu, četnost a trvání pozorovaných nežádoucích účinků,
13. výskyt a průběh jakýchkoli interkurentních onemocnění,
14. veškeré podrobnosti týkající se veterinárních přípravků (jiných než je zkoušený přípravek), které byly podány před nebo současně se zkoušeným přípravkem nebo v období pozorování; podrobnosti o všech pozorovaných interakcích,
15. objektivní diskusi o získaných výsledcích, vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

## **Část 6:**

### **Odkazy na odbornou literaturu**

Uvedou se podrobně odkazy na odbornou literaturu citované ve shrnutí uvedeném v rámci části 1 a poskytnou se kopie.

## **Hlava III**

### **Požadavky na zvláštní žádosti o registraci**

#### **1. Generické veterinární přípravky**

Žadosti o registraci na základě § 27 odst. 1 zákona (generické veterinární přípravky) obsahují vždy údaje uvedené v částech 1 a 2 hlavy I této přílohy spolu s hodnocením rizik pro životní prostředí a údaji, které prokazují, že přípravek má stejné kvalitativní a kvantitativní složení léčivých látek a stejnou lékovou formu jako referenční léčivý přípravek, a údaji, které dokazují, že přípravek je bioekvivalentní s referenčním léčivým přípravkem. Jestliže je referenční veterinární přípravek biologickým léčivým přípravkem, doloží se splnění požadavků na dokumentaci uvedených v oddíle 2 pro podobné biologické veterinární přípravky.

U generických veterinárních přípravků se podrobné a kritické souhrny týkající se bezpečnosti a účinnosti zaměřují zejména na následující náležitosti:

- opodstatnění zásadní podobnosti,
- souhrn nečistot přítomných v šaržích léčivé látky či léčivých látek, jakož i konečného léčivého přípravku (a popřípadě příslušných rozkladných produktů vznikajících během skladování), jak je navrženo pro použití v přípravku určeném k uvedení na trh, společně s hodnocením těchto nečistot,
- hodnocení studií bioekvivalence nebo odůvodnění, proč tyto studie nebyly provedeny, s odkazem na platné pokyny,
- žadatel by měl popřípadě k prokázání ekvivalence vlastností některých solí, esterů a derivátů registrované léčivé látky ve vztahu k bezpečnosti a účinnosti poskytnout doplňující údaje; tyto údaje zahrnují důkazy o tom, že nedošlo ke změně ve farmakokinetických ani farmakodynamických vlastnostech léčivé složky nebo v toxicitě, které by mohly ovlivnit profil bezpečnosti a účinnosti;

Každé tvrzení v souhrnu údajů o přípravku, které není známé nebo odvoditelné z vlastností léčivého přípravku nebo jeho terapeutické skupiny, se podrobně diskutuje v neklinických či klinických přehledech a souhrnech a doloží se odkazy na odbornou literaturou nebo doplňujícími studii.

U generických veterinárních přípravků určených k podávání intramuskulární, subkutánní nebo transdermální cestou se předloží následující doplňující údaje:

- důkaz prokazující shodné či odlišné snižování obsahu reziduí z místa podání, které může být doloženo odpovídajícími studii deplece reziduí,
- důkaz prokazující snášenlivost cílového zvířete v místě podání, která může být doložena odpovídajícími studii snášenlivosti u cílových zvířat.

## **2. Podobné biologické veterinární přípravky**

V souladu s § 27 odst. 5 zákona, pokud biologický veterinární přípravek, který je podobný referenčnímu biologickému veterinárnímu přípravku, nesplňuje podmínky v definici generického léčivého přípravku, nesmí se informace, které mají být poskytnuty, omezovat pouze na části 1 a 2 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplněné údaji o bioekvivalenci a biologické dostupnosti. V takových případech se předloží doplňující údaje, zejména o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

Povaha a rozsah doplňujících údajů (tj. toxikologické a jiné studie bezpečnosti a odpovídající klinické studie) se stanoví pro každý jednotlivý případ v souladu s příslušnými vědeckými pokyny.

Vzhledem k rozmanitosti biologických veterinárních přípravků Veterinární ústav stanoví nezbytné studie předpokládané v částech 3 a 4, s přihlédnutím ke specifickým charakteristikám každého jednotlivého biologického veterinárního přípravku.

Obecné zásady, které mají být použity, se stanoví v pokynu, který přijme agentura, s přihlédnutím k charakteristikám dotčeného biologického veterinárního přípravku. Jestliže má referenční biologický veterinární přípravek více než jednu indikaci, tvrzení o podobné účinnosti a bezpečnosti biologického veterinárního přípravku se řádně odůvodní nebo, pokud je to nezbytné, prokáže samostatně pro každou indikaci, ke které se tvrzení vztahuje.

## **3. Dobře zavedené veterinární použití**

V případě veterinárních přípravků s léčivou látkou či léčivými látkami, které mají dobře zavedené

léčebné použití, jak je uvedeno v § 27 odst. 7 zákona, s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, se použijí následující zvláštní pravidla.

Žadatel předloží části 1 a 2, jak je popsáno v hlavě I této přílohy.

V částech 3 a 4 podrobné odkazy na odbornou literaturu postihují všechna hlediska bezpečnosti a účinnosti.

K prokázání dobře zavedeného veterinárního použití se použijí následující specifická pravidla:

3.1. K doložení dobře zavedeného veterinárního léčebného použití složek veterinárních přípravků se zohlední následující faktory:

- a) doba, po kterou je léčivá látka používána;
- b) kvantitativní hlediska používání léčivé látky;
- c) míra vědeckého zájmu na používání léčivé látky (odrážející se v publikované odborné vědecké literatuře);
- d) koherence vědeckých hodnocení.

Pro doložení dobře zavedeného použití může být pro různé látky potřeba různé časové období. Ve všech případech však období požadované pro doložení dobře zavedeného veterinárního léčebného použití složky léčivého přípravku nesmí být kratší než deset roků od prvního systematického a dokumentovaného použití této látky jako veterinárního přípravku ve Společenství.

3.2. Dokumentace předložená žadatelem postihuje vždy všechna hlediska hodnocení bezpečnosti a účinnosti přípravku pro navrhovanou indikaci u cílových druhů zvířat za použití navrhované cesty podání a režimu dávkování. Musí obsahovat nebo se odkazovat na přehled příslušné literatury, přihlížet k předregistračním a poregistračním studiím a publikované odborné literatuře prezentující zkušenosti v podobě epidemiologických studií a zejména srovnávacích epidemiologických studií. Předložena musí být veškerá dokumentace, příznivá i nepříznivá. S ohledem na ustanovení o dobře zavedeném veterinárním použití je obzvláště nezbytné objasnit, že bibliografické odkazy na jiné zdroje důkazů (poregistrační studie, epidemiologické studie atd.) a nejen údaje týkající se zkoušek a hodnocení mohou sloužit jako platný důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku, jestliže jev žádosti uspokojivě vysvětleno a odůvodněno použití těchto zdrojů informací.

3.3. Zvláštní pozornost se vždy věnuje jakýmkoli chybějícím informacím a zdůvodní se, proč je možné doložit prokázání přijatelné míry bezpečnosti nebo účinnosti, přestože některé studie chybějí.

3.4 Podrobné a kritické souhrny týkající se bezpečnosti a účinnosti musí objasnit význam jakýchkoli předložených údajů, které se vztahují k jinému přípravku, než je přípravek určený k uvedení na trh. Musí být posouzeno, zda je zkoušený přípravek možné považovat za podobný přípravek, či nikoliv, pro který byla vypracována žádost o registraci, a to nehledě na existující rozdíly.

3.5 Obzvláště důležité jsou poregistrační zkušenosti s jinými přípravky obsahujícími stejné složky. Na tuto otázku musí klást žadatelé zvláštní důraz.

#### **4. Veterinární přípravky s fixní kombinací léčivých látek**

U žádostí na základě § 27 odst. 8 zákona se pro veterinární přípravky s fixní kombinací léčivých látek předkládá registrační dokumentace obsahující části 1, 2, 3 a 4. Není nutné předkládat studie týkající se bezpečnosti a účinnosti pro každou léčivou látku. Nicméně je možné zahrnout informace o jednotlivých látkách do žádosti týkající se fixní kombinace. Předložení údajů o každé jednotlivé léčivé látce, spolu s požadovanými studiemi bezpečnosti uživatele, studiemi deplece reziduí a klinickými studiemi týkajícími se přípravku s fixní kombinací mohou být považovány za vhodné odůvodnění pro nepředložení údajů o kombinovaném přípravku, z důvodu dobrých životních podmínek zvířat a zbytečného zkoušení na zvířatech, pokud neexistuje podezření na interakci vedoucí k vyšší toxicitě. Tam, kde je to na místě, předloží se informace týkající se míst výroby a hodnocení bezpečnosti cizích agens.

## **5. Žádosti s informovaným souhlasem**

Žádosti na základě § 27 odst. 9 zákona obsahují vždy údaje uvedené v části 1 hlavy I této přílohy za předpokladu, že držitel registrace původního veterinárního přípravku udělil žadateli souhlas s tím, aby učinil odkaz na obsah částí 2, 3 a 4 registrační dokumentace takového přípravku. V tomto případě se nepředkládají podrobné a kritické souhrny týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti.

## **6. Dokumentace žádostí za výjimečných okolností**

Registrace může být udělena na základě určitých konkrétních povinností požadujících od žadatele, aby zavedl konkrétní postupy, zejména s ohledem na bezpečnost a účinnost veterinárního přípravku, pokud, jak je stanoveno v § 32 odst. 3 zákona, žadatel může prokázat, že není schopen předložit úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti za běžných okolností používání.

Zásadní požadavky pro všechny žádosti uvedené v této části jsou stanoveny v Pokynu Komise a agentury.

## **7. Smíšené žádosti o registraci**

Smíšené žádosti o registraci jsou žádosti, u nichž část 3 nebo 4 registrační dokumentace obsahují studie bezpečnosti a účinnosti provedené žadatelem, jakož i bibliografické odkazy.

Všechny ostatní části jsou v souladu se strukturou popsanou v části I hlavy I této přílohy. Veterinární ústav posoudí zvlášť pro každou předloženou registrační dokumentaci, zda lze formát předložený žadatelem považovat za dostatečný pro hodnocení.

# **Hlava IV**

## **Požadavky na žádosti o registraci pro určité veterinární přípravky**

Tato část stanoví zvláštní požadavky pro stanovené veterinární přípravky ve vztahu k povaze léčivých látek v nich obsažených.

## **1. Imunologické veterinární přípravky**

### **A. Základní dokument o antigenu vakcíny**

Pro některé imunologické veterinární přípravky a odchylně od ustanovení hlavy II části 2 oddílu C o léčivých látkách se zavádí koncept základního dokumentu o antigenu vakcíny.

Pro účely této přílohy se základním dokumentem o antigenu vakcíny rozumí samostatná část dokumentace k žádosti o registraci očkovací látky, která obsahuje veškeré důležité informace o jakosti ke každé z léčivých látek, které jsou součástí příslušného veterinárního přípravku. Samostatná část může být společná pro jednu nebo více monovalentních nebo vícevalentních vakcín předložených tímtež žadatelem o registraci.

Vědecké pokyny pro předkládání a hodnocení základního dokumentu o antigenu vakcíny přijme agentura. Předkládání a hodnocení základního dokumentu o antigenu vakcíny se provádí podle pokynů zveřejněných Komisí v Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské unii, svazek 6B, Pokyny pro žadatele.

### **B. Vícekmenová registrační dokumentace**

Pro určité imunologické veterinární přípravky (slintavka a kulhavka, influenza ptáků a katarální horečka ovcí) a odchylně od ustanovení hlavy II části 2 oddílu C o léčivých látkách se zavádí koncept užívání registrační dokumentace pro více kmenů.

Vícekmenovou registrační dokumentací se rozumí jedna dokumentace obsahující příslušné údaje pro jediné a úplné vědecké hodnocení různých možností použití kmenů či jejich kombinace, na základě kterého lze povolit registraci očkovacích látek proti antigenně variabilním virům.

Vědecké pokyny pro předkládání a hodnocení registrační dokumentace pro více kmenů přijme agentura. Předkládání a hodnocení registrační dokumentace pro více kmenů se provádí podle pokynů zveřejněných Komisí v Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské unii, svazek 6B, Pokyny pro žadatele.

## **2. Homeopatické veterinární přípravky**

Tento oddíl stanoví zvláštní ustanovení pro použití hlavy I částí 2 a 3 pro homeopatické veterinární přípravky, jak jsou definovány v § 2 odst. 2 písm. g) zákona.

K části 2

Na dokumentaci předloženou v souladu s § 29 odst. 2 zákona při zjednodušeném postupu registrace homeopatických veterinárních přípravků uvedených v § 29 odst. 1 zákona stejně jako na dokumentaci pro registraci jiných homeopatických veterinárních přípravků, které nepodléhají zjednodušenému postupu registrace podle § 29 odst. 1 se použijí ustanovení části 2 s následujícími úpravami.

a) Terminologie (názvosloví)

Latinský název základní homeopatické látky popsany v dokumentaci k žádosti o registraci musí být v souladu s latinským názvem Evropského lékopisu nebo, neexistuje-li, úředního lékopisu členského státu. Popřípadě se poskytne tradiční název či tradiční názvy používané v každém členském státě.

#### b) Kontrola výchozích surovin

Údaje a dokumentace k výchozím surovinám, tj. všem použitým materiálům včetně surovin a meziproductů až do konečného ředění, zpracovaným do konečného homeopatického veterinárního přípravku, které jsou předkládány s žádostí, se doplní o další údaje o základní homeopatické látce.

Pro veškeré výchozí suroviny, které jsou zpracovány do konečného homeopatického přípravku se použijí obecné požadavky na jakost, stejně jako pro mezistupně výrobního postupu až do konečného ředění. Pokud je přítomna toxická složka, měla by být tato složka kontrolována v konečném ředění. Pokud to však není možné z důvodu vysokého stupně ředění, toxická složka musí být standardně kontrolována v ranějším stádiu. Každý krok výrobního procesu od výchozích surovin po konečné ředění, které jsou zpracovány do konečného přípravku, se přesně popíše.

V případě, že je zahrnuto ředění, provádí se kroky ředění vždy podle homeopatických výrobních postupů stanovených v příslušném článku Evropského lékopisu nebo, neexistuje-li, v úředním lékopisu členského státu.

#### c) Kontrolní zkoušky konečného léčivého přípravku

Na konečné homeopatické veterinární přípravky se vztahují obecné požadavky na jakost. Jakékoliv výjimky musí být žadatelem řádně zdůvodněny.

Provádí se vždy identifikace a stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek. Lze-li odůvodnit, že identifikace nebo stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek nejsou možné, například z důvodu jejich zředění v konečném léčivém přípravku, prokáže se jakost kompletní validací výrobního postupu a postupu ředění.

#### d) Zkoušky stability

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

### K části 3

Ustanovení části 3 se použijí na zjednodušený postup registrace homeopatických veterinárních přípravků uvedený v § 29 odst. 1 zákona s následující specifikací, aniž jsou dotčena ustanovení nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009, kterým se stanoví postupy Společenství pro stanovení limitů reziduí farmakologicky účinných látek v potravinách živočišného původu, kterým se zrušuje nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 a kterým se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady č. 726/2004, pro látky obsažené v základních homeopatických látkách určených k podání pro druhy zvířat určených k produkci potravin.

Jakákoliv chybějící informace se vždy odůvodní, například se odůvodní, proč může být uznáno doložení

přijatelné úrovně bezpečnosti, přestože některé studie chybí.

## **Hlava V**

### **Požadavky na obsah a členění údajů a dokumentace přikládaných k žádosti o zjednodušenou registraci veterinárních homeopatických přípravků**

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

K žádosti se přikládají vždy alespoň:

1. Administrativní údaje, které obsahují:
  - název přípravku,
  - označení základní látky nebo látek s uvedením vědeckého názvu nebo lékopisného názvu základní látky,
  - stupeň či stupně ředění,
  - způsob a cestu podání,
  - cílové druhy zvířat,
  - velikost balení, druh obalu,
  - obchodní firma a sídlo žadatele o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání žadatele o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí nebo výrobcích, neshoduje-li se s osobou žadatele o registraci,
  - počet a označení jednotlivých svazků dokumentace, charakteristiku předložených vzorků,
  - uvedení všech míst výroby a pro každé místo výroby s uvedením výrobních operací, které jsou zde prováděny a s dokladem, že výrobce je držitelem platného povolení k výrobě veterinárních přípravků v příslušném rozsahu,
  - seznam zemí, kde je přípravek zaregistrován nebo kde je o jeho registraci žádáno, včetně kopií veškerých rozhodnutí o registraci nebo jiných povoleních k uvádění na trh, a seznam zemí, kde byla žádost o registraci přípravku zamítnuta nebo vzata zpět z důvodu bezpečnosti přípravku,
  - jeden nebo více vzorků nebo návrh vnitřního a vnějšího prodejního obalu přípravku.
2. Dokumentace obsahující údaje o způsobu výroby a kontroly základní látky nebo látek a dokládající údaje o homeopatické povaze základní látky nebo látek s odkazem na odbornou literaturu; v případě homeopatických imunologických veterinárních přípravků obsahujících látky biologického původu se dále uvede popis opatření k zajištění nepřítomnosti patogenních organismů v přípravku.
3. Výrobní a kontrolní dokumentace pro každou lékovou formu a popis způsobu ředění a potence.
4. Údaje prokazující stabilitu přípravku.
5. Návrh na ochrannou lhůtu

## **Hlava VI**

### **Odpovědnost odborníků podílejících se na sestavení registrační dokumentace**

Údaje a dokumenty přikládané k žádostem o registraci jsou před předložením Veterinárnímu ústavu sestaveny odborníky s nezbytnou technickou nebo odbornou kvalifikací. Podle jejich příslušné kvalifikace je úlohou odborníků:

- a) provádět takovou činnost, která spadá do jejich specializace (analytická činnost, farmakologie a podobné experimentální vědy, klinická hodnocení), a popisovat objektivně získané výsledky

- kvalitativním a kvantitativním způsobem;
- b) popisovat svá pozorování v souladu s touto přílohou a uvádět
1. v případě analytiků, zda veterinární přípravek odpovídá uvedenému složení, a uvést zdůvodnění kontrolních metod použitých výrobcem,
  2. v případě farmakologů a příslušně kvalifikovaných specialistů toxicitu veterinárního přípravku a pozorované farmakologické vlastnosti a dále, zda po podání veterinárního přípravku, za běžných podmínek použití a při dodržení doporučené ochranné lhůty, neobsahují potraviny získané od ošetřených zvířat rezidua, která by mohla představovat riziko pro zdraví spotřebitele,
  3. v případě klinických lékařů, zda u zvířat ošetřených veterinárním přípravkem zjistili účinky odpovídající informacím předloženým výrobcem podle § 27 zákona, zdaje veterinární přípravek dobře snášen, jakou dávku navrhuje a jaké jsou kontraindikace a případné nežádoucí účinky;
- c) předkládat odůvodnění pro případné využití odkazů na zveřejněné údaje podle § 27 odst. 12 zákona.

## **Hlava VII**

### **Podmínky, za kterých lze stanovit, že veterinární přípravek určený pro zvířata, od kterých jsou získávány živočišné produkty pro výživu člověka, lze vydávat bez lékařského předpisu**

(1) O veterinárním přípravku určeném pro zvířata, od kterých jsou získávány živočišné produkty pro výživu člověka, lze rozhodnout, že jej lze vydávat bez lékařského předpisu, pokud jsou splněny všechny následující podmínky:

- a) podávání veterinárního přípravku nevyžaduje žádné zvláštní znalosti nebo schopnosti,
- b) veterinární přípravek nepředstavuje přímé nebo nepřímé riziko pro ošetřené zvíře nebo zvířata, osobu podávající přípravek ani pro životní prostředí, a to ani při jeho nesprávném použití;
- c) souhrn údajů o veterinárním přípravku neobsahuje upozornění na možné závažné nežádoucí účinky, které mohou vzniknout i v důsledku jeho správného použití,
- d) předmětný veterinární přípravek ani jiný veterinární přípravek obsahující stejnou léčivou látku nebyl předmětem častého předkládání zpráv o závažných nežádoucích účincích,
- e) souhrn údajů o přípravku neuvádí kontraindikace spojené s ostatními běžně používanými veterinárními přípravky, jejichž výdej není vázán na lékařský předpis,
- f) nejsou stanoveny zvláštní podmínky pro uchování veterinárního přípravku,
- g) veterinární přípravek nepředstavuje riziko pro bezpečnost spotřebitele, pokud jde o zbytky léčivých nebo pomocných látek obsažených v přípravku v potravinách získaných od zvířat, u kterých byl takový přípravek použit, a to ani v případě jeho nesprávného použití,
- h) veterinární přípravky nepředstavuje riziko pro zdraví veřejnosti nebo zdraví zvířat s ohledem na vývoj rezistence k antimikrobním látkám nebo k antihelmintikům, a to ani v případě jeho nesprávného použití.

## **Hlava VIII**

### **Požadavky na barviva použitá ve veterinárních přípravcích**

1. Ve veterinárních přípravcích lze použít pouze barviva, která jsou povolena v potravinách a která jsou uvedena v jiném právním předpisu 13e).

2. Žadatel doloží, že barviva použitá ve veterinárních přípravcích splňují požadavky na identitu a čistotu v souladu s jiným právním předpisem 13b).

3. Pro zkoušení identity a čistoty barviv použitých ve veterinárních přípravcích používá žadatel metody a postupy uvedené v jiném právním předpisu 13f).".

-----  
*13b) Příloha č. 1 vyhlášky č. 54/2002 Sb., kterou se stanoví zdravotní požadavky na identitu a čistotu přídatných látek, ve znění pozdějších předpisů.*

*13e) Příloha č. 4 vyhlášky č. 4/2008 Sb., kterou se stanoví druhy a podmínky použití přídatných látek a extrakčních rozpouštědel při výrobě potravin.*

*13f) Vyhláška č. 211/2004 Sb., o metodách zkoušení a způsobu odběru a přípravy kontrolních vzorků, ve znění pozdějších předpisů.*

-----

### **Příloha č. 3** **Obsah a členění souhrnu údajů o přípravku**

A. V případě humánních přípravků se v souhrnu údajů o přípravku uvádějí níže uvedené údaje, které jsou blíže specifikovány v pravidelně aktualizovaných šablonách na webových stránkách agentury.

#### 1. Název přípravku

Uvede se název přípravku následovaný silou a lékovou formou.

#### 2. Kvalitativní i kvantitativní složení

Uvádějí se léčivé látky, a to za použití jejich běžných názvů v latinské verzi; v případě, že tyto názvy nejsou stanoveny, se použijí obvykle používané názvy. Pomocné látky se uvedou pouze v případě, že jsou významné pro vlastnosti přípravku a jejich znalost je podstatná pro správné použití přípravku. Úplný seznam pomocných látek se uvede v bodě 6.1.

#### 3. Léková forma

Lékovou formou se rozumí výsledná podoba přípravku, která je určena farmaceutickou formou přípravku, způsobem jeho podání, popřípadě i druhem obalu. Dále se uvádí popis přípravku, a pokud je půlicí rýha, odůvodní se, proč je zavedena.

#### 4. Klinické údaje

##### 4.1 Terapeutické indikace

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

##### 4.2 Dávkování a způsob podání

Uvádí se

- dávkování pro každou indikaci pro jednotlivé věkové kategorie a dávkování při jaterním či ledvinném selhání nebo při dialýze; dávkování se popíše velikostí dávky, intervalem mezi dávkami a dobou trvání léčby,
- možnost podávání dětem,

- nejvyšší denní dávka a nejvyšší dávka pro celou léčbu,
- doporučení pro sledování plazmatických hladin léčiva či jiných ukazatelů jeho účinků.

#### 4.3 Kontraindikace

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Uvádějí se

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

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

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

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

#### 4.6 Těhotenství a kojení

Uvádějí se

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

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

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

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

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou tříděny dle systémově-orgánových tříd terminologie MedDRA. V každé třídě jsou nežádoucí účinky řazeny sestupně dle očekávané frekvence výskytu. Uvedou se poznatky o konkrétním přípravku i poznatky o jeho jednotlivých složkách. Uvádí se též možnost vzniku závislosti.

#### 4.9 Předávkování

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

### 5. Farmakologické vlastnosti

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Uvádějí se

- farmakoterapeutická skupina, ATC kód,

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Uvádějí se

- podstatné informace o vlastnostech léčivé látky, zejména její absorpce a biologická dostupnost z lékové formy přípravku, včetně vlivu potravy, dále se uvádějí údaje o distribuci v organismu, biotransformaci a eliminaci,
- údaje získané u pacientů, zejména jakékoliv známé vztahy mezi plazmatickou či krevní koncentrací a terapeutickými či nežádoucími účinky a vliv věku, polymorfního metabolismu a patologických stavů na farmakokinetické ukazatele.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

## 6. Farmaceutické údaje

### 6.1 Seznam pomocných látek

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

### 6.2 Inkompatibility

Uvádějí se

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

### 6.3 Doba použitelnosti

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

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uvedou se zvláštní opatření potřebná pro uchovávání přípravku, týkající se zejména teploty, světelných podmínek a vlhkosti, nebo se uvede, že uchovávání přípravku zvláštní opatření nevyžaduje. Pokud je to potřebné, uvedou se zvláštní opatření pro uchovávání přípravku po naředění, po přípravě podle návodu nebo po prvním otevření.

### 6.5 Druh obalu a velikost balení

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Uvádějí se

- postupy při likvidaci nebo odkaz na právní předpisy pro odpady,
- údaje o úpravě přípravku, jestliže přípravek není určen k přímému užití a je potřebné jej před podáním upravit,
- speciální pokyny v případě zvláštního způsobu použití nebo druhu obalu,
- nutnost použití speciálního zařízení k aplikaci přípravku.

## 7. Držitel rozhodnutí o registraci

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

## 8. Registrační číslo

## 9. Datum první registrace/prodloužení registrace

## 10. Datum revize textu

### 11. Dozimetrie

V případě radiofarmak se uvedou podrobnosti o vnitřní radiační dozimetrii.

### 12. Návod pro přípravu radiofarmak

Podrobný návod pro přípravu v čase potřeby, včetně kontroly jakosti připraveného radiofarmaka, a popřípadě maximální doba uchovávání, po kterou bude jakýkoliv meziprodukt nebo radiofarmakum připravené k použití odpovídat příslušným specifikacím.

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

#### 1. Název přípravku

Uvede se název přípravku následovaný silou a lékovou formou.

#### 2. Složení kvalitativní i kvantitativní

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

Názvy látek se uvádějí za použití běžných názvů; v případě že tyto názvy nejsou stanoveny, použijí se odborné názvy.

#### 3. Léková forma

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

#### 4. Klinické údaje

##### 4.1 Cílové druhy

Uvádějí se druhy a kategorie zvířat.

##### 4.2 Indikace s uvedením cílových druhů zvířat

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

##### 4.3. Kontraindikace

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

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

##### 4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

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

##### 4.5 Zvláštní upozornění včetně zvláštních opatření určených osobám, které podávají veterinární přípravek zvířatům

Uvádějí se veškeré informace spojené se změnou bezpečnosti a účinnosti daného přípravku ve zvláštních situacích, jako například v případě ledvinného, jaterního, srdečního selhání, mláďat nebo starších zvířat.

Obecně se nejdříve uvádí relativní kontraindikace následovaná zvláštním upozorněním.

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

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

#### 4.6 Nežádoucí účinky

Uvádějí se ucelené informace o veškerých vedlejších, zvláště nežádoucích účincích, vyvolaných podáním příslušného veterinárního přípravku. V tomto bodě se uvádí zejména:

- obecný popis,
- opatření, která jsou přijímána, aby se předešlo vzniku nežádoucímu účinku - s odkazem na bod 4.5,
- nežádoucí účinky objevující se s velmi nízkou frekvencí nebo s opožděným nástupem klinických příznaků, nebo které doposud nemusely být pozorovány v souvislosti s používáním příslušného přípravku, ale které se obecně vyskytují u jiných léčivých látek dané skupiny. Skutečnost, že se jedná o účinky vztahované na celou skupinu, musí být uvedena.

#### 4.7 Použití v průběhu březosti, laktace a snášky

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

Pokud je přípravek v období laktace či snášky kontraindikován, musí být tyto informace uvedeny v bodu 4.3.

Informace týkající se vlivu na fertilitu u obou pohlaví se uvádějí v bodech 4.3, 4.6 nebo 4.4

#### 4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

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

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

#### 4.9 Podávané množství (dávkování) a cesta podání

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

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

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

#### 4.10 Předávkování (příznaky, první pomoc, antidota)

Uvádějí se následující informace:

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

#### 4.11 Ochranná lhůta pro jednotlivé produkty, včetně těch, pro které se žádná ochranná lhůta nestanoví

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

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

### 5. Farmakologické vlastnosti

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

#### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### 6. Farmaceutické vlastnosti

#### 6.1 Seznam pomocných látek

#### 6.2 Inkompatibility

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

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

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

#### 6.3 Doba použitelnosti

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

#### 6.4 Uchovávání

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

#### 6.5 Druh obalu a velikost balení

#### 6.6 Zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitelného veterinárního přípravku případně odpadů vzniklých v důsledku použití přípravku

Uvádějí se informace nezbytné k bezpečnému odstranění nepoužitelného veterinárního přípravku a prostředků použitých k podání tohoto přípravku zvířatům a případně odpadů pocházejících z použití příslušného veterinárního přípravku. Dále se uvádí veškerá omezení při nakládání s odpady pocházejícími z ošetřených zvířat.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

8. Registrační číslo

9. Datum první registrace a datum prodloužení registrace

10. Datum revize textu

---

## **Příloha č. 4** **Obsah a členění příbalové informace**

### **A.**

Požadavky na obsah a členění příbalové informace humánních přípravků jsou blíže specifikovány v pravidelně aktualizovaných šablonách na webových stránkách agentury.

1. Údaje uvedené v příbalové informaci musí být v souladu se souhrnem údajů o přípravku.

2. V příbalové informaci se uvádějí následující údaje:

- a) název léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé; jestliže přípravek obsahuje až tři léčivé látky, připojí se mezinárodní nechráněný název (v latinské verzi INN) nebo, pokud neexistuje, běžný název,
- b) léková forma a velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku,
- c) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah všech léčivých látek vyjádřený běžným názvem v latinské verzi a kvalitativně vyjádřený obsah pomocných látek v českém názvosloví, a to pro každou variantu přípravku,
- d) farmakoterapeutická skupina nebo způsob účinku v pojmech snadno srozumitelných pro pacienta,
- e) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobci, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci, a případně jméno zástupce jmenovaného držitelem rozhodnutí o registraci,
- f) terapeutické indikace,
- g) kontraindikace,
- h) zvláštní upozornění zaměřené na bezpečné užití přípravku, zejména možnost ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje,
- i) interakce s jinými přípravky a jiné interakce související se způsobem života, zejména interakce s potravou, alkoholem a kouřením,
- j) zvláštní podmínky používání pro určité kategorie uživatelů (např. děti, těhotné nebo kojící ženy, starší osoby, osoby se zvláštními patologickými stavy),
- k) informace o pomocných látkách, jejichž znalost je důležitá pro bezpečné a účinné použití přípravku a jsou zahrnuty v pokynech vydávaných Komisí,
- l) dávkování, zejména velikost dávky,
- m) způsob podání, v případě potřeby i cesta podání, frekvence podávání, časový údaj, kdy se má nebo musí přípravek podávat a doba trvání léčby, pokud by měla být omezena, popřípadě se uvedou opatření v případě předávkování, způsob, jak postupovat, jestliže nebyla užitá jedna nebo více dávek, nebo poukaz na riziko dopadů přerušení podávání,
- n) výslovné doporučení, aby v případě potřeby byl konzultován lékař nebo lékárník,
- o) popis nežádoucích účinků, které se mohou objevit při schváleném používání přípravku, a v případě potřeby také opatření, která se při jejich výskytu provedou; uvede se výzva, aby pacient oznámil svému lékaři nebo lékárníkovi jakýkoliv nežádoucí účinek, který není uveden v příbalové informaci nebo který se vyskytne v závažné míře,
- p) odkaz na údaj o ukončení použitelnosti uvedený na obalu a upozornění na zákaz používání přípravku po uplynutí doby použitelnosti, popřípadě na určité viditelné známky snížené jakosti přípravku,
- q) zvláštní opatření pro uchovávání, upozornění, že přípravek musí být uchováván mimo dosah a dohled dětí, a upozornění na postup při likvidaci,
- r) pokud je přípravek registrován postupem podle § 41 zákona o léčivech v dotčených členských státech pod různými názvy, uvede se seznam názvů registrovaných jednotlivými členskými státy,
- s) datum poslední revize textu příbalové informace.

3. V případě radiofarmak, radionuklidových generátorů, kitů pro radiofarmaka nebo radionuklidových prekursorů se k balení přikládá podrobná příbalová informace, přičemž text této informace jev souladu s ustanoveními bodu 2. Kromě toho informace zahrnuje všechna opatření v souladu s jiným právním předpisem 14), která má uživatel a pacient učinit během přípravy a podání přípravku, a zvláštní opatření pro zneškodnění vnitřního obalu a jeho nepoužitého obsahu.

4. V případě homeopatických přípravků registrovaných postupem podle § 28 zákona o léčivech se kromě zřetelného uvedení slov "homeopatický přípravek" v příbalové informaci uvede:

- a) název přípravku sestávající z vědeckého názvu základní látky následovaného stupněm ředění, přičemž se k vyjádření tohoto stupně použije symbolu lékopisu, a lékovou formou; v případě, že název přípravku je smyšlený, doplní se kromě lékové formy vědecký název základní látky následovaný stupněm ředění,
- b) léková forma a velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku,
- c) vědecký název základní látky nebo základních látek, za kterým následuje stupeň ředění, přičemž se k vyjádření tohoto stupně použije symbolu lékopisu, kvalitativně vyjádřený obsah pomocných látek v českém názvosloví, a to pro každou variantu přípravku,
- d) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobci, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci, a případně jméno zástupce jmenovaného držitelem rozhodnutí o registraci,
- e) zvláštní upozornění zaměřené na bezpečné užití přípravku, zejména možnost ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje,
- f) informace o pomocných látkách, jejichž znalost je důležitá pro bezpečné a účinné použití přípravku a jsou zahrnuty v pokynech vydávaných Komisí,
- g) dávkování, zejména velikost dávky,
- h) způsob podání a v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání,
- i) výslovné doporučení, aby v případě potřeby byl konzultován lékař nebo lékárník,
- j) odkaz na údaj o ukončení použitelnosti uvedený na obalu a upozornění na zákaz používání přípravku po uplynutí doby použitelnosti, popřípadě na určité viditelné známky snížené jakosti přípravku,
- k) v případě potřeby zvláštní opatření pro uchování, upozornění, že přípravek musí být uchováván mimo dosah a dohled dětí, a upozornění na postup při likvidaci,
- l) pokud je přípravek registrován postupem podle § 41 zákona o léčivech v dotčených členských státech pod různými názvy, uvede se seznam názvů registrovaných jednotlivými členskými státy,
- m) upozornění "Používejte podle rady odborníka na homeopatii" nebo jiné zvláštní upozornění, pokud je pro přípravek nezbytné,
- n) číslo šarže a registrační číslo přípravku,
- o) datum poslední revize textu příbalové informace,
- p) informace "Homeopatický přípravek bez schválených léčebných indikací".

5. Součástí příbalové informace mohou být symboly nebo piktogramy určené k vysvětlení určitého údaje uvedeného na obalu přípravku nebo v příbalové informaci, případně další údaje, které jsou užitečné pro pacienta. Tyto údaje jsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku a neobsahují prvky reklamního charakteru.

---

14) Zákon č. 18/1997 Sb., o mírovém využívání jaderné energie a ionizujícího záření (atomový zákon) a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

## **B. Požadavky na obsah a členění příbalové informace veterinárních přípravků**

1. Údaje uvedené v příbalové informaci musí být v souladu s údaji a dokumentací přiloženými k žádosti o registraci a se souhrnem údajů o přípravku.

2. V příbalové informaci se uvádějí zejména následující údaje:

- a) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí, dále se uvádí údaje o zástupci držitele rozhodnutí o registraci, pokud držitel takového zástupce stanovil,
- b) název veterinárního přípravku následovaný silou a lékovou formou; pokud přípravek obsahuje pouze jednu léčivou látku a jeho název je smyšlený, uvádí se vždy běžný její název; jde-li o přípravek registrovaný podle § 41 zákona o léčivech pod různými názvy v jednotlivých členských státech, uvádí se seznam názvů podle členských států,
- c) indikace;
- d) kontraindikace a nežádoucí účinky,
- e) druh nebo druhy zvířat, pro které je veterinární přípravek určen, dávkování u jednotlivých druhů, způsob a cesta podání a informace o správném podávání,
- f) ochranná lhůta, i v případě, že je veterinární přípravek bez ochranných lhůt, jde-li o veterinární přípravky určené k podání zvířatům, od kterých jsou získávány potraviny určené k výživě člověka,
- g) podmínky uchovávání,
- h) zvláštní upozornění,
- i) zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitého přípravku, případně odpadu, který pochází z tohoto přípravku v souladu s jinými právními předpisy 15),

3. V případě veterinárních homeopatických přípravků, které nejsou registrovány postupem podle § 29 zákona o léčivech, se v příbalové informaci uvedou kromě údajů podle bodu 2 zřetelně slova "Homeopatický veterinární léčivý přípravek".

4. V případě veterinárních homeopatických přípravků registrovaných postupem podle § 29 zákona o léčivech se v příbalové informaci uvedou následující údaje:

- a) vědecký název základní látky nebo základních látek, za kterým následuje stupeň ředění s využitím symbolů lékopisu použitého v souladu s § 2 odst. 2 písm. g) zákona o léčivech; pokud přípravek obsahuje více než jednu základní látku může být na obalu nebo v příbalové informaci uveden kromě vědeckého názvu základní látky nebo základních látek uveden dále smyšlený název,
- b) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcí, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci,
- c) způsob podání a v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání,
- d) léková forma,
- e) velikost balení, udaná jako hmotnost nebo objem přípravku, nebo počet dávek nebo množství jednotek lékové formy,
- f) způsob uchovávání,
- g) cílové druhy zvířat,
- h) zvláštní upozornění,
- i) zřetelná informace "Veterinární homeopatický léčivý přípravek bez schválených léčebných indikací".

5. Součástí příbalové informace mohou být symboly nebo piktogramy určené k vysvětlení určitého údaje uvedeného na obalu přípravku nebo v příbalové informaci, případně další údaje, které jsou užitečné pro správné používání veterinárního přípravku. Tyto údaje jsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku.

-----

15) Například zákon č. 185/2001 Sb., o odpadech a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů. Zákon č. 477/2001 Sb., o obalech a o změně některých zákonů (zákon o obalech), ve znění pozdějších předpisů.

---

## Příloha č. 5 Údaje uváděné na obalu přípravku

### A.

Údaje uváděné na obalu humánních přípravků jsou blíže specifikovány v pravidelně aktualizovaných šablonách na webových stránkách agentury.

1. Na vnějším obalu přípravku, popřípadě na vnitřním obalu, jestliže vnější obal neexistuje, se uvádějí následující údaje:

- a) název léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé; jestliže přípravek obsahuje až tři léčivé látky, připojí se mezinárodní nechráněný název (v latinské verzi INN) nebo, pokud neexistuje, běžný název,
- b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah léčivých látek v jednotce dávky nebo podle podávané formy v daném objemu či hmotnosti, za použití jejich běžných názvů v latinské verzi,
- c) léková forma a velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku,
- d) seznam pomocných látek, které mají prokazatelné účinky na organismus a jsou zahrnuty v pokynech vydávaných Komisí; jestliže se jedná o parenterální, topické nebo oční přípravky, uvádějí se veškeré pomocné látky; názvy pomocných látek se uvádějí v českém jazyce,
- e) způsob podání; v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání; ponechá se místo pro údaj o předepsaném dávkování,
- f) upozornění, že přípravek musí být uchováván mimo dosah a dohled dětí,
- g) zvláštní upozornění, zejména možnost ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, jestliže je to pro daný přípravek potřebné,
- h) údaj o ukončení použitelnosti (měsíc, rok),
- i) zvláštní opatření pro uchovávání,
- j) zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitého přípravku, případně odpadu, který pochází z tohoto přípravku, vyžaduje-li to potřeba omezit nepříznivé důsledky jeho působení na životní prostředí, v souladu s jinými právními předpisy 15),
- k) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a případně jméno jím jmenovaného zástupce,
- l) registrační číslo přípravku,
- m) číslo šarže,
- n) v případě výdeje bez lékařského předpisu návod k použití přípravku.

2. Na vnitřním obalu se uvádějí údaje uvedené v bodě 1; výjimkou jsou

- a) blistry umístěné ve vnějších obalech označených v souladu s bodem 1, na kterých se uvádí
  1. název léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé; jestliže přípravek obsahuje až tři léčivé látky,

- připojí se mezinárodní nechráněný název (v latinské verzi INN) nebo, pokud neexistuje, běžný název,
2. obchodní firma nebo jméno držitele rozhodnutí o registraci přípravku,
  3. údaj o ukončení použitelnosti,
  4. číslo šarže;
- b) malé vnitřní obaly, které neumožňují čitelné umístění všech údajů vyžadovaných v bodě 1, na kterých se uvádí
1. název přípravku, případně také síla a cesta podání,
  2. způsob podání,
  3. údaj o ukončení použitelnosti,
  4. číslo šarže,
  5. velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku.

3. V případě přípravků obsahujících radionuklidy se vnější a vnitřní obal označuje navíc symbolem radioaktivity. Označení na stínícím obalu obsahuje údaje uvedené v bodu 1. Kromě toho označení na stínícím obalu plně vysvětluje kódování použité na lahvičce a uvádí se tam, kde je to nezbytné, k danému času a datu množství aktivity na dávku nebo na lahvičku a počet tobolek nebo pro kapaliny počet mililitrů ve vnitřním obalu. Lahvička se označí těmito informacemi:

- a) názvem nebo kódem přípravku včetně názvu nebo chemické značky radionuklidu,
- b) identifikací šarže a datem ukončení použitelnosti,
- c) mezinárodním symbolem pro radioaktivitu,
- d) jménem a adresou držitele rozhodnutí o registraci,
- e) množstvím aktivity, kde je to nezbytné, k danému času a datu množství aktivity na dávku nebo na lahvičku a počet tobolek nebo pro kapaliny počet mililitrů ve vnitřním obalu.

4. V případě homeopatických přípravků registrovaných postupem podle § 28 zákona o léčivech se kromě zřetelného uvedení slov "homeopatický přípravek" v označení na obalu uvede:

- a) název přípravku sestávající z vědeckého názvu základní látky následovaného stupněm ředění a lékovou formou; v případě, že název přípravku je smyšlený, doplní se vědecký název základní látky následovaný stupněm ředění,
- b) vědecký název základní látky nebo látek, za kterým následuje stupeň ředění,
- c) léková forma a velikost balení udaná jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku,
- d) seznam pomocných látek, které mají prokazatelné účinky na organismus a jsou zahrnuty v pokynech vydávaných Komisí; jestliže se jedná o topické nebo oční přípravky, uvádějí se veškeré pomocné látky; názvy pomocných látek se uvádějí v českém jazyce,
- e) způsob podání a v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání; ponechá se místo pro údaj o předepsaném dávkování,
- f) upozornění, že přípravek musí být uchováván mimo dosah a dohled dětí,
- g) zvláštní upozornění, zejména možnost ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, jestliže je to pro daný přípravek potřebné,
- h) údaj o ukončení použitelnosti (měsíc, rok),
- i) zvláštní opatření pro uchovávání,
- j) zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitého přípravku, případně odpadu, který pochází z tohoto přípravku, vyžaduje-li to potřeba omezit nepříznivé důsledky jeho působení na životní prostředí, v souladu s jinými právními předpisy 15),
- k) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a případně jméno jím jmenovaného zástupce,

- l) registrační číslo přípravku,
- m) číslo šarže,
- n) v případě výdeje bez lékařského předpisu návod k použití přípravku,
- p) informace "Homeopatický přípravek bez schválených léčebných indikací".

5. Součástí označení na vnějším obalu přípravku mohou být symboly nebo piktogramy určené k vysvětlení určitého údaje uvedeného na obalu přípravku nebo v příbalové informaci, případně další údaje, které jsou užitečné pro pacienta. Tyto údaje jsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku a neobsahují prvky reklamního charakteru.

6. Na vnějším obalu přípravku se uvede kód přidělený Ústavem podle § 32 odst. 5 zákona o léčivech a dále v podobě čárového kódu evropský kód.

7. Na vnějším obalu lze uvést informaci o způsobu výdeje nebo prodeje přípravku, a to těmito slovy: "Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis" nebo "Výdej léčivého přípravku možný bez lékařského předpisu" nebo "Výdej léčivého přípravku možný i bez lékařského předpisu s omezením" nebo "Léčivý přípravek je zařazen mezi vyhrazená léčiva".

8. Pokud balení přípravku neobsahuje samostatnou příbalovou informaci, je celý její text uveden na obalu.

9. Název přípravku je na vnějším obalu uveden i Braillovým písmem, pokud v rozhodnutí o registraci není uvedeno jinak.

-----  
*15) Například zákon č. 185/2001 Sb., o odpadech a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů. Zákon č. 477/2001 Sb., o obalech a o změně některých zákonů (zákon o obalech), ve znění pozdějších předpisů.*

## **B. Údaje uváděné na obalu veterinárních přípravků**

1. Údaje uváděné na vnějších a vnitřních obalech musí být v souladu s údaji a dokumentací přiloženými k žádosti o registraci a se souhrnem údajů o přípravku.

2. Na vnějších a vnitřních obalech uvádí zejména následující údaje:

- a) název přípravku doplněný běžným názvem léčivé látky v případě, že přípravek obsahuje pouze jednu léčivou látku a název přípravku je smyšlený; za názvem přípravku se uvádí síla a léková forma,
- b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah léčivých látek v jednotce lékové formy nebo podle podávané formy v daném objemu nebo hmotnosti, za použití běžných názvů léčivých látek,
- c) číslo šarže výrobce,
- d) registrační číslo,
- e) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o zástupci držitele rozhodnutí o registraci, pokud držitel takového zástupce stanovil,
- f) druh či druhy zvířat, pro které je veterinární léčivý přípravek určen a případně i způsob a cesta podání; k dispozici je prostor k vyznačení předepsaného dávkování,
- g) ochranná lhůta, jde-li o přípravek určený pro zvířata, od kterých jsou získávány produkty určené k výživě člověka; ochranná lhůta se uvádí pro všechny druhy zvířat, pro které je přípravek registrován

a pro jednotlivé druhy tkání a živočišných produktů (maso a droby, vejce, mléko, med); ochranná lhůta se uvede i v případě, že není nutné ochrannou lhůtu stanovit,

- h) srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti;
- i) způsob uchovávání;
- j) zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitého přípravku, případně odpadu, který pochází z tohoto přípravku v souladu s jinými právními předpisy 15),
- k) zvláštní upozornění,
- l) slova "Pouze pro zvířata" a jde-li o přípravky, jejichž výdej je podle § 40 vázán na lékařský předpis slova "Pouze pro zvířata - přípravek vázaný na lékařský předpis"; Léková forma a obsah vyjádřený hmotností, objemem, počtem jednotek lékové formy nebo počtem dávek mohou být uvedeny pouze na vnějším obalu. Pokud jde o vyjádření obsahu léčivých látek podle písmene b), uplatní se požadavky pro vyjádření léčivých látek stanovené v příloze č. 2.

3. V případě ampulí lze uvádět údaje podle bodu 2 pouze na vnějším obalu. Na vnitřních obalech však musí být uvedeny vždy následující údaje:

- a) název veterinárního přípravku,
- b) množství léčivé látky nebo léčivých látek,
- c) cesta podání,
- d) číslo šarže výrobce,
- e) datum ukončení použitelnosti,
- f) slova "Pouze pro zvířata".

4. V případě malých jednodávkových vnitřních obalů jiných než ampule, na které není možné umístit údaje uvedené v bodu 3, lze údaje podle bodu 2 uvádět pouze na vnějším obalu.

5. Pokud neexistuje vnější obal, musí být veškeré údaje podle bodů 2 až 4 uvedeny na vnitřním obalu.

6. V případě veterinárních homeopatických přípravků, které nejsou registrovány postupem podle § 29 zákona o léčivech, se na vnějším a vnitřním obalu uvedou kromě údajů podle bodů 2 až 4 dále zřetelně slova "Homeopatický veterinární léčivý přípravek".

7. V případě veterinárních homeopatických přípravků registrovaných postupem podle § 29 zákona se na obalu uvedou následující údaje:

- a) vědecký název základní látky nebo základních látek, za kterým následuje stupeň ředění s využitím symbolů lékopisu použitého v souladu s § 2 odst. 2 písm. g) zákona o léčivech; pokud přípravek obsahuje více než jednu základní látku může být na obalu nebo v příbalové informaci uveden kromě vědeckého názvu základní látky nebo základních látek uveden dále smyšlený název,
- b) obchodní firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobcu, neshoduje-li se s osobou držitele rozhodnutí o registraci,
- c) způsob podání a v případě, že cesta podání není zřejmá, také cesta podání,
- d) srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc, rok),
- e) léková forma,
- f) velikost balení, udaná jako hmotnost nebo objem přípravku, nebo počet dávek nebo množství jednotek lékové formy,
- g) způsob uchovávání,
- h) cílové druhy zvířat,

- i) zvláštní upozornění,
- j) číslo šarže výrobce,
- k) registrační číslo,
- l) zřetelná informace "Veterinární homeopatický léčivý přípravek bez schválených léčebných indikací".

-----  
15) Například zákon č. 185/2001 Sb., o odpadech a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů.  
Zákon č. 477/2001 Sb., o obalech a o změně některých zákonů (zákon o obalech), ve znění pozdějších předpisů.  
-----

## **Příloha č. 6**

### **Obsah dokumentace předkládané s žádostí o registraci nebo změnu registrace u humánního přípravku navrženého pro výdej bez lékařského předpisu nebo pro zařazení mezi vyhrazené léčivé přípravky**

1. Kritické hodnocení důsledků dostupnosti přípravku bez lékařského předpisu.
2. Údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku
  - a) prokazující nízkou toxicitu a skutečnost, že u přípravku nebyla nalezena klinicky významná reprodukční toxicita, genotoxicita a kancerogenita,
  - b) délka, rozsah a zkušenost s používáním přípravků obsahujících danou léčivou látku, zvláště se zřetelem ke způsobu podání a lékové formě přípravku navrženého pro výdej bez lékařského předpisu; doloží se seznam států, ve kterých je přípravek možno vydávat bez lékařského předpisu, s uvedením data, kdy byl tento způsob výdeje v jednotlivých státech schválen,
  - c) informace o nežádoucích účincích léčivé látky, včetně případných nežádoucích účinků zaznamenaných při výdeji bez lékařského předpisu, a to ve vztahu k rozsahu a způsobu jejího použití,
  - d) periodicky aktualizovaná zpráva o bezpečnosti přípravku podle přílohy č. 8, včetně zdůvodnění využitelnosti údajů, které byly získány za podmínek výdeje na lékařský předpis,
  - e) pravděpodobnost vzniku interakcí s jinými léčivými a potravními a jejich možné následky,
  - f) možné následky nedodržení pokynů k použití,
  - g) možné následky užití přípravku, jestliže pacient nesprávně určil svůj zdravotní stav nebo příznaky onemocnění,
  - h) možné následky nesprávného nebo opožděného rozpoznání pacientova zdravotního stavu nebo příznaků onemocnění v důsledku samoléčby, v případě veterinárních přípravků možné následky nesprávného nebo opožděného rozpoznání zdravotního stavu zvířete nebo příznaků onemocnění v důsledku léčby prováděné chovatelem,
  - i) prokazující, že léčivý přípravek může být zařazen mezi volně prodejné léčivé přípravky, protože neobsahuje látku, která může při nesprávném používání představovat značné riziko zneužívání léčiv, vést k návyku nebo ke zneužívání k nezákonným účelům.
3. Odůvodnění, proč volný výdej nemusí být omezen; doloží se, že léčivý přípravek není často a v širokém rozsahu používán nesprávně (např. za jiným účelem; osobami, pro které není určen; mimo doporučené dávkování) nebo že správné použití přípravku nevyžaduje odbornou poradou s farmaceutem (např. ověření diagnózy, zvláštní upozornění na kontraindikace, interakce, nežádoucí účinky, potřebu lékařských kontrol).

4. Odůvodnění doporučené doby léčby v navržených indikacích, vztah doporučené doby léčby k velikosti balení, případně údaje o účinnosti přípravku, je-li použit za podmínek výdeje bez lékařského předpisu.

5. Návrh příbalové informace v rozsahu a členění uvedeném v příloze č. 4 a návrh údajů uváděných na obalu v rozsahu a členění uvedeném v příloze č. 5. Návrh příbalové informace obsahuje zejména vymezení

- a) podmínek, kdy je možné použití přípravku bez konzultace s lékařem,
- b) doby, po kterou je možné přípravek používat bez konzultace s lékařem,
- c) okolností v průběhu léčby, za nichž je třeba vyhledat lékaře.

6. Odůvodnění vhodnosti obalu pro výdej bez lékařského předpisu.

7. V případě žádosti o zařazení přípravku mezi léčivé přípravky vydávané bez lékařského předpisu s omezením se předloží zdůvodnění navrhovaného způsobu výdeje a návrh omezujících opatření (např. kontrola věku, omezení počtu vydávaných balení, doporučení farmaceuta, evidence osob, evidence vydávaných balení).

8. U žádosti o změnu registrace týkající se změny způsobu výdeje přípravku se informace v bodech 1 až 7 využijí přiměřeně.

9. Požadavky uvedené v bodě 2 se vztahují na homeopatické přípravky přiměřeně.

10. V případě žádosti o zařazení přípravku mezi vyhrazená léčiva se tento požadavek samostatně zdůvodní, a to s využitím bodů 1 až 5 přiměřeně.

---

## **Příloha č. 7** **Vymezení změn typu I**

Mezi změny typu I se řadí následující změny; předpokladem zařazení mezi změny typu I je splnění podmínek uvedených u každé podkategorie a vypsanych pod každou změnou.

---

Název změny/podmínky, které mají být splněny

---

1. Změna názvu a/nebo adresy držitele rozhodnutí o registraci

---

Podmínky:

Držitel rozhodnutí o registraci musí zůstat totožným.

---

2. Změna názvu přípravku

---

Podmínky:

Je vyloučena záměna s názvy existujících přípravků nebo s mezinárodním nechráně

-----  
3. Změna názvu léčivé látky  
-----

Podmínky:

Léčivá látka musí zůstat stejná.  
-----

4. Změna názvu a/nebo adresy výrobce léčivé látky, pokud není k dispozici certifik  
-----

Podmínky:

Místo výroby musí zůstat stejné.  
-----

5. Změna názvu a/nebo adresy výrobce konečného přípravku  
-----

Podmínky:

Místo výroby musí zůstat stejné.  
-----

6. Změna kódu ATC  
-----

a) humánní přípravky  
-----

Podmínky:

Změna následuje po přidělení nebo změně kódu ATC Světovou zdravotnickou organizací  
-----

b) veterinární přípravky  
-----

Podmínky:

Změna následuje po přidělení nebo změně kódu ATC Vet.  
-----

7. Nahrazení nebo přidání místa výroby pro část nebo celý proces výroby konečného  
-----

a) sekundární balení pro všechny typy lékových forem  
-----

b) místo primárního balení  
-----

1. pevné lékové formy, např. tablety a kapsle  
-----

2. polotuhé nebo tekuté lékové formy  
-----

3. tekuté lékové formy (suspenze, emulze)  
-----

c) všechny další výrobní operace kromě propouštění šarží  
-----

Podmínky:

1. Uspokojivá inspekce, provedená během posledních tří let inspekčním orgánem j  
a EU existuje funkční dohoda o vzájemném uznávání správné výrobní praxe (SVP

2. Místo má příslušné povolení (k výrobě lékové formy nebo daného přípravku).

3. Nejedná se o sterilní přípravek.

4. Je k dispozici schéma validace nebo byla úspěšně provedena validace výroby v  
u tří výrobních šarží.

5. Nejedná se o biologický léčivý přípravek.  
-----

8. Změna v propouštění šarží a zkoušení/kontrola jakosti konečného přípravku  
-----

-----  
a) nahrazení nebo přidání místa, kde se provádí kontrola/zkoušení šarží  
-----

b) nahrazení nebo přidání výrobce odpovědného za propouštění šarží  
-----

1. nezahrnuje kontrolu/zkoušení šarží  
-----

2. zahrnuje kontrolu/zkoušení šarží  
-----

Podmínky:

1. Výrobce odpovědný za propouštění šarží musí mít sídlo v EHP.

2. Místo má příslušné oprávnění.

3. Nejedná se o biologický léčivý přípravek.

4. Převedení metod z předcházejícího na nové místo nebo do nové zkušební labora  
-----

9. Vypuštění některého místa výroby (včetně místa výroby léčivé látky, meziprodukt  
odpovědného za propouštění šarží a místa, kde se provádí kontrola šarží)  
-----

Podmínky:

Žádné  
-----

10. Malá změna výrobního procesu léčivé látky  
-----

Podmínky:

1. Nedochází ke změně kvalitativního ani kvantitativního profilu nečistot nebo

2. Léčivou látkou není biologická látka.

3. Způsob syntézy se nemění, tj. zůstávají stejné meziprodukty. U rostlinných  
produkce rostlinné látky ani způsob výroby přípravku.  
-----

11. Změna velikosti šarže léčivé látky nebo meziproduktu  
-----

a) do desetinásobku oproti původní velikosti šarže schválené při udělení regis  
-----

b) zmenšení velikosti šarže  
-----

c) více než desetinásobek oproti původní velikosti šarže schválené při udělení  
registrace  
-----

Podmínky:

1. Jen takové změny výrobního postupu, které jsou vyvolány přechodem na větší  
velikosti.

2. Pro navrhovanou velikost šarže by měly být k dispozici výsledky zkoušek ale

3. Léčivou látkou není biologická látka.

4. Změna nemá vliv na reprodukovatelnost procesu.

5. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během v  
-----

12. Změna specifikace léčivé látky nebo výchozí suroviny/meziproduktu/činidla použ  
-----

a) zpřísnění limitů ve specifikacích  
-----

b) přidání nového parametru zkoušky do specifikace

1. léčivé látky

2. výchozí suroviny/meziproduktu/čínidla používaného při výrobním procesu látky

Podmínky:

1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během v
3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.
4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani stand
5. Léčivou látkou není biologická látka.

13. Změna kontrolní metody léčivé látky nebo výchozí suroviny, meziproduktu nebo č

a) malá změna schválené kontrolní metody

b) jiné změny kontrolní metody, včetně nahrazení nebo přidání kontrolní metody

Podmínky:

1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo te metodu); nejsou zjištěny žádné nové nečistoty.
2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s příslušnými p
3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenší
4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani stan
5. Léčivá látka, výchozí surovina, meziprodukt ani čínidlo nejsou biologické l

14. Změna výrobce léčivé látky nebo výchozí suroviny/meziproduktu/čínidla používan k dispozici certifikát shody s Evropským lékopisem

a) změna místa výroby již schváleného výrobce (nahrazení nebo přidání)

b) nový výrobce (nahrazení nebo přidání)

Podmínky:

1. Specifikace (včetně kontrol v průběhu výrobního procesu, analytických metod velikosti šarže) a podrobný způsob syntézy jsou totožné s těmi, které již b
2. Pokud se při procesu používají materiály lidského nebo zvířecího původu, vý se vyžaduje posouzení virové bezpečnosti nebo shody se současným Pokynem pr spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních přípra
3. Současný nebo nový výrobce léčivé látky nepoužívá základní dokument pro léč
4. Změna se netýká přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku.

15. Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody s Evropským lékopisem /čínidlo ve výrobním procesu léčivé látky

a) od již schváleného výrobce

b) od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)

1. sterilní látka

---

2. ostatní látky

---

c) látky obsažené ve veterinárních přípravcích k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE

---

Podmínky:

1. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti s
  2. Nemění se specifikace zkoušek (doplňující požadavky Evropského lékopisu) na (např. profily velikosti částic, polymorfni forma), přichází-li v úvahu.
  3. Léčivá látka bude zkoušena bezprostředně před použitím, pokud není v certifikatech reatestace nebo pokud nejsou poskytnuty údaje dokládající dobu reatestace.
  4. Výrobní proces léčivé látky, výchozího materiálu/meziproduktu/činidla nezahledává původu, pro které se vyžaduje posouzení údajů o virové bezpečnosti.
- 

16. Předložení nového nebo aktualizovaného TSE certifikátu shody s Evropským lékopisem pro meziprodukt/činidlo používané ve výrobním procesu léčivé látky v případě schváleného procesu

---

a) látka obsažená ve veterinárním přípravku k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE

---

b) ostatní látky

---

17. Změna

---

a) doby reatestace léčivé látky

---

b) podmínek skladování léčivé látky

---

Podmínky:

1. Studie stability jsou prováděny podle současného schváleného protokolu. Studie stability schválené specifikace stále dodržovány.
  2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.
  3. Léčivou látkou není biologická látka.
- 

18. Nahrazení pomocné látky srovnatelnou pomocnou látkou

---

Podmínky:

1. Stejně funkční charakteristiky pomocné látky.
2. Disoluční profil nového přípravku stanovený minimálně ze dvou pilotních šaržů (při porovnání se neprojeví žádné významné rozdíly, viz příloha II Pokynů pro přípravky stanovené tímto pokynem pro humánní přípravky by případně měly být vzaty v úvahu léčivých přípravků, kde mohou být disoluční zkoušky neproveditelné, je doba doby rozpadu.
3. U nové pomocné látky se nepoužijí materiály lidského nebo zvířecího původu, bezpečnosti. Pro pomocné látky u veterinárních přípravků k použití u zvířecích druhů orgánem provedeno hodnocení rizika.
4. Netýká se přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku.
5. Studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u dvou šaržů k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno

údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).

-----  
19. Změna specifikace pomocné látky  
-----

a) zpřísnění limitů ve specifikacích

-----  
b) přidání nového parametru zkoušky do specifikace  
-----

Podmínky:

1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení (např. v rámci
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během v
3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.
4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani stand
5. Změna se netýká adjuvans u vakcín nebo biologických pomocných látek.

-----  
20. Změna kontrolní metody u pomocné látky  
-----

a) Malá změna schválené kontrolní metody

-----  
b) Malá změna schválené kontrolní metody pro biologickou pomocnou látku  
-----

c) ostatní změny kontrolní metody, včetně nahrazení schválené kontrolní metody kontrolní metodou

-----  
Podmínky:

1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo te metodu); nejsou zjištěny žádné nové nečistoty.
2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s příslušnými p
3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenší
4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani stan
5. Látka není biologickou pomocnou látkou.

-----  
21. Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody s Evropským lékopisem  
-----

a) od již schváleného výrobce

-----  
b) od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)

-----  
1. sterilní látka

-----  
2. ostatní látky

-----  
c) látka obsažená ve veterinárních přípravcích k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE  
-----

Podmínky:

1. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti s
2. Nemění se specifikace (doplňující požadavky Evropského lékopisu) pro specif částic, polymorfni forma), přichází-li v úvahu.

3. Výrobní proces pomocné látky nezahrnuje použití materiálů lidského nebo zvířecího původu s rizikem přenosu o virové bezpečnosti.

22. Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody TSE s Evropským lékopisem

- a) od již schváleného výrobce nebo od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)
- b) pomocná látka pro veterinární přípravek k použití u zvířecích druhů představující riziko TSE

23. Změna zdroje pomocné látky nebo činidla: nahrazení materiálu s rizikem TSE rostlinného nebo živočišného

- a) pomocná látka nebo činidlo používané při výrobě biologické léčivé látky nebo při výrobě konečného přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku
- b) ostatní případy

Podmínky:

Specifikace pomocné látky a specifikace konečného přípravku pro propuštění a b

24. Změna syntézy nebo extrakce u nelékopisné pomocné látky (pokud byla popsána v

Podmínky:

1. Specifikace nejsou nepříznivě ovlivněny; nedochází ke změně kvalitativního fyzikálně-chemických vlastností.
2. Pomocnou látkou není biologická látka.

25. Změna za účelem shody s Evropským lékopisem nebo s národním lékopisem členského státu

- a) změna specifikace či specifikací látky, která původně nebyla uvedena v Evropském lékopisu, tak aby byla v souladu s Evropským lékopisem nebo lékopisem členského státu

1. léčivá látka

2. pomocná látka

- b) změna za účelem dosažení shody s aktualizací příslušné monografie Evropského lékopisu nebo lékopisu členského státu

1. léčivá látka

2. pomocná látka

Podmínky:

1. Změna se provádí výlučně za účelem dosažení shody s lékopisem.
2. Nemění se specifikace (doplňující požadavky lékopisu) pro specifické požadavky (polymorfní forma), přichází-li v úvahu.

26. Změna specifikací vnitřního obalu konečného přípravku

- a) zpřísnění limitů ve specifikacích

-----  
b) přidání nového parametru zkoušky  
-----

Podmínky:

1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během v
3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.  
Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standard

-----  
27. Změna kontrolní metody pro vnitřní obal konečného přípravku  
-----

a) malá změna schválené kontrolní metody

b) jiné změny kontrolní metody včetně nahrazení nebo přidání kontrolní metody  
-----

Podmínky:

1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo te metodu).
2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s platnými poky
3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenší
4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani stan

-----  
28. Změna jakékoliv složky materiálu (vnitřního) obalu, která není v kontaktu s ko  
barva kódovacích kroužků na ampulích, změna krytu jehly (použití jiného plastu  
-----

Podmínky:

Změna se netýká základní složky obalového materiálu, která má vliv na dodání, přípravku.

-----  
29. Změna kvalitativního a/nebo kvantitativního složení materiálu vnitřního obalu  
-----

a) polotuhé a tekuté lékové formy

b) všechny ostatní lékové formy  
-----

Podmínky:

1. Nejedná se o biologický ani sterilní přípravek.
2. Změna se týká pouze stejného typu obalu a materiálu (např. z blistru na jin
3. Navrhovaný obalový materiál musí být přinejmenším srovnatelný se schváleným
4. Odpovídající studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením

-----  
30. Změna (nahrazení, přidání nebo vypuštění) dodavatele složek nebo pomůcek, kter registrační dokumentaci), s výjimkou pomůcek pro aplikaci inhalátorů s odměřen  
-----

a) vypuštění dodavatele

---

b) nahrazení nebo přidání dodavatele

---

Podmínky:

1. Nejedná se o vypuštění složky nebo pomůcek, které jsou součástí balení.
  2. Kvalitativní a kvantitativní složení obalu nebo pomůcek, které jsou součástí
  3. Specifikace a metoda kontroly jakosti jsou přinejmenším srovnatelné.
  4. Případná metoda a podmínky sterilizace se nemění.
- 

31. Změna zkoušek v průběhu výrobního procesu nebo limitů používaných při výrobě p

---

a) zpřísnění limitů zkoušek v průběhu procesu

---

b) přidání nových zkoušek a limitů

---

Podmínky:

1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení (např. v rámci
  2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během v
  3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.
  4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani stand
- 

32. Změna velikosti šarže konečného přípravku

---

a) do desetinásobku oproti původní velikosti šarže schválené při udělení regi

---

b) zmenšení do 1/10 původní velikosti šarže

---

c) jiné situace

---

Podmínky:

1. Změna nemá vliv na reprodukovatelnost a/nebo konzistenci přípravku.
  2. Změna se vztahuje pouze na standardní perorální lékové formy s okamžitým uv
  3. Výrobní postup a/nebo kontroly v průběhu výrobního procesu mohou být změněn změnu velikosti šarže, např. použití zařízení jiné velikosti.
  4. Je k dispozici schéma validace nebo byla validace výroby úspěšně provedena navrhované velikosti v souladu s příslušnými pokyny.
  5. Nejedná se o přípravek obsahující biologickou léčivou látku.
  6. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během v
  7. Odpovídající studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).
- 

33. Malá změna výroby konečného přípravku

---

Podmínky:

1. Celkový princip výroby zůstává stejný.
2. Nový proces musí vést k přípravku totožnému ve všech aspektech jakosti, bez

3. Přípravek neobsahuje biologickou léčivou látku.
4. V případě změny sterilizačního procesu se změna týká jen standardního cyklu.
5. Odpovídající studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny a má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že údaje odpovídají specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).

-----  
34. Změna použitých barviv a aromát používaných v dané době u konečného přípravku  
-----

a) Snížení obsahu nebo vypuštění jedné nebo více složek  
-----

1. barviv  
-----

2. aromát  
-----

b) zvýšení obsahu, přidání nebo nahrazení jedné nebo více složek  
-----

1. barviv  
-----

2. aromát  
-----

-----  
Podmínky:

1. Nejedná se o změnu funkčních charakteristik lékové formy, např. doba rozpadu.
2. Jakákoli malá úprava složení za účelem zachování celkové hmotnosti by měla v dané době tvořit hlavní součást složení konečného přípravku.
3. Specifikace konečného přípravku byla pouze aktualizována s ohledem na vzhled a zkouška totožnosti.
4. Studie stability (dlouhodobé a zrychlené) v souladu s příslušnými pokyny byly provedeny a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti, údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením). Navíc studie fotostability.
5. Jakékoliv nové složky musí být v souladu s příslušnými směrnici (např. směrnice pro barviva a směrnice 88/388/EHS pro aroma).
6. U nové složky se nepoužijí materiály lidského nebo zvířecího původu, pro které neexistuje shoda se současným Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecího nebo lidského původu z humánních a veterinárních přípravků.
7. Vyloučeny jsou biologické veterinární přípravky k perorálnímu použití, u kterých není možno cílovým druhem zvířat.

-----  
35. Změna hmotnosti potahu tablet nebo změna hmotnosti prázdných tobolek  
-----

a) Perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním  
-----

b) enterosolventní lékové formy, lékové formy s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním  
-----

-----  
Podmínky:

1. Disoluční profil nového přípravku stanovený minimálně ze dvou pilotních šarží. U rostlinných léčivých přípravků, kde mohou být disoluční zkoušky neprovedeny, musí být stanovena původní doba rozpadu.
2. Potahová vrstva není kritickým faktorem pro mechanismus uvolňování.
3. Specifikace konečného přípravku byla pouze aktualizována s ohledem na hmotnost.

4. Studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u dvou k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).

---

36. Změna tvaru nebo rozměrů vnitřního obalu nebo uzávěru

---

- a) sterilní lékové formy a biologické léčivé přípravky
  - b) ostatní lékové formy
- 

Podmínky:

1. Nejedná se o změnu kvalitativního nebo kvantitativního složení vnitřního obalu.
  2. Změna se netýká základní složky obalového materiálu, která ovlivňuje dodání přípravku.
  3. V případě změny volného prostoru nad přípravkem (head space) nebo změny poměru v souladu s příslušnými pokyny nejméně u dvou (u tří pro biologické léčivé má k dispozici údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce (šest měsíců u biologické studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).
- 

37. Změna specifikace konečného přípravku

---

- a) zpřísnění limitů ve specifikacích
- 

- b) přidání nového parametru zkoušky
- 

Podmínky:

1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).
  2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.
  3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.
  4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku.
  5. Kontrolní metoda se nepoužívá pro biologickou léčivou látku nebo biologickou pomocnou látku.
- 

38. Změna kontrolní metody konečného přípravku

---

- a) malá změna schválené kontrolní metody
- 

- b) malá změna schválené kontrolní metody pro biologickou léčivou látku nebo biologickou pomocnou látku
- 

- c) ostatní změny kontrolní metody, včetně nahrazení nebo přidání kontrolní metody
- 

Podmínky:

1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty metody).
2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s platnými pokyny.
3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenší rovnocenná.
4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku.

5. Kontrolní metoda se nepoužívá pro biologickou léčivou látku nebo biologickou

39. Změna nebo přidání potisku, zaoblení nebo jiných značek na tabletách (s výjimkou nahrazení nebo přidání inkoustů použitých pro označení přípravku

Podmínky:

1. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti s
2. Jakýkoliv nový inkoust musí vyhovovat příslušným farmaceutickým právním pře

40. Změna rozměrů tablet, tobolek, čípků nebo vaginálních kuliček, aniž se mění kv hmotnost

a) enterosolventní lékové formy, lékové formy s řízeným nebo prodlouženým uvol a tablety s dělicí rýhou

b) všechny ostatní tablety, tobolky, čípky a vaginální kuličky

Podmínky:

1. Disoluční profil změněného přípravku je srovnatelný s původním disolučním p být disoluční zkoušky neproveditelné, je doba rozpadu nového přípravku srov
2. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti s

41. Změna velikosti balení konečného přípravku

a) změna počtu jednotek (např. tablet, ampulí atd.) v balení

1. změna v rozsahu velikosti balení schválené v současné době

2. změna mimo rozsah velikosti balení schválené v současné době

b) změna hmotnosti či objemu náplně u neparenterálních vícedávkových přípravků

Podmínky:

1. Nová velikost balení by měla odpovídat dávkování a délce trvání léčby schvá
2. Materiál vnitřního obalu zůstává stejný.

42. Změna

a) doby použitelnosti konečného přípravku

1. v prodejním balení

2. po prvním otevření

3. po naředění nebo rekonstituci

b) podmínek skladování konečného přípravku nebo naředěného/rekonstituovaného p

Podmínky:

1. Studie stability jsou prováděny podle současného schváleného protokolu. Stu specifikace stále dodržovány.
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během v

3. Doba použitelnosti nepřesahuje 5 let.
4. Nejedná se o biologický léčivý přípravek.

-----  
43. Přidání, nahrazení nebo vypuštění odměrného zařízení nebo aplikátoru, které neaplikaci inhalátorů s odměřenou dávkou)

-----  
a) humánní přípravky

-----  
1. přidání nebo nahrazení

-----  
2. vypuštění

-----  
b) veterinární přípravky

-----  
Podmínky:

1. Navrhované odměrné zařízení musí přesně podávat požadovanou dávku daného přípravku a být k dispozici výsledky odpovídajících studií.
2. Nové zařízení je kompatibilní s přípravkem.
3. Přípravek může být stále přesně podáván.

-----  
44. Změna specifikace odměrného zařízení nebo aplikátoru u veterinárních přípravků

-----  
a) zpřísnění limitů ve specifikacích

-----  
b) přidání nového parametru zkoušky

-----  
Podmínky:

1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během v
3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v dané době.
4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani stan

-----  
45. Změna kontrolní metody pro odměrné zařízení nebo aplikátor u veterinárních pří

-----  
a) malá změna schválené kontrolní metody

-----  
b) ostatní změny kontrolní metody, včetně nahrazení schválené kontrolní metody kontrolní metodou

-----  
Podmínky:

1. Je prokázáno, že nová nebo aktualizovaná metoda je přinejmenším srovnatelná
2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s příslušnými p
3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenší
4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani stan

-----  
46. Změna souhrnu údajů o přípravku v zásadě podobného přípravku v důsledku rozhodnutí původní přípravek podle § 42 odst. 1 zákona, popřípadě v rámci postupu probíhajícího podle článku 34 směrnice 2001/82/ES

Podmínky:

1. Navrhovaný souhrn údajů o přípravku je v dotčených oddílech totožný s tím, přezkoumání pro původní přípravek.
2. Žádost se podává do 90 dnů od zveřejnění rozhodnutí Komise.

-----  
47. Zařazení přípravku mezi vyhrazená léčiva  
-----  
-----

## **Příloha č. 8**

### **Obsah a členění periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti humánního přípravku**

1. Zpráva se vypracovává se zaměřením na léčivé látky obsažené v přípravku společně pro všechny lékové formy a síly; pokud je to potřebné, rozliší se, o jakou lékovou formu, sílu, způsob podání nebo indikaci se jedná. Pokud pro některý údaj požadovaný podle bodu 2 není k dispozici dostatek informací, tato skutečnost se uvede. Forma a obsah zprávy se řídí pokyny Komise, agentury a Ústavu, zveřejňovanými v síti internetu na jejich stránkách.

Na titulní straně zprávy se zejména uvede období, které zpráva pokrývá, mezinárodně uznané datum, od kterého se odvozují intervaly předkládání zpráv, a datum zpracování zprávy.

2. Ve zprávě se uvádějí zejména následující údaje:

#### 2.1 Úvod

Stručná charakteristika přípravku s uvedením návaznosti na případné předchozí zprávy. Uvedou se nejen přípravky zahrnuté ve zprávě, ale rovněž přípravky, které na rozdíl od předchozích zpráv nejsou dále ve zprávě uvedeny. Je-li možnost, že jiný držitel rozhodnutí o registraci předloží periodicky aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro obdobný přípravek, která obsahuje některé totožné informace, uvede se možnost duplicity informací.

#### 2.2 Údaje o stavu registrace přípravku mimo území České republiky

Ve formě tabulky se pro každý stát, kde byl přípravek registrován, chronologicky uvedou následující údaje:

- datum udělení, prodloužení či zrušení registrace,
- omezení ve vztahu k podmínkám registrace, jako je například omezení indikací z důvodu bezpečnosti přípravku,
- rozdíly v indikacích a cílové populaci schválených zahraničními regulačními úřady,
- zrušení registrace včetně odůvodnění příslušného orgánu,
- zastavení používání přípravku držitelem rozhodnutí o registraci z důvodů souvisejících s jeho bezpečností či účinností,
- data uvedení přípravku do oběhu v zahraničí, pokud jsou známa, název přípravku.

#### 2.3 Přehled opatření přijatých držitelem rozhodnutí o registraci nebo příslušnými orgány z důvodu bezpečnosti ve sledovaném období

Uvedou se zejména údaje o

- zrušení nebo pozastavení registrace,
- neprodloužení platnosti registrace,
- omezení výdeje,
- pozastavení klinického hodnocení,

- změně dávkování,
- změně cílové populace nebo indikací,
- změně lékové formy.

Důvody, které vedly k těmto opatřením, se ve zprávě popíší, včetně způsobu oznámení lékařům.

#### 2.4 Změny referenčních informací o bezpečnosti

Informace držitele rozhodnutí o registraci vztahující se k bezpečnosti přípravku platná na počátku období, které zpráva pokrývá, je považována za referenční informaci. Tato referenční informace je přílohou zprávy. Zpráva obsahuje podrobný popis změn v referenční informaci (např. nové kontraindikace, důležitá upozornění, nežádoucí účinky nebo interakce) provedených v průběhu sledovaného období. Revidované informace o přípravku slouží jako referenční pro příští období a příští zprávu. Pokud existují významné rozdíly mezi informacemi držitele rozhodnutí o registraci o bezpečnosti přípravku a schváleným platným souhrnem údajů o přípravku v České republice, popisují se a zdůvodňují, včetně možných důsledků pro bezpečnost přípravku a návrhu na přiměřená opatření. Tyto informace mohou být uvedeny v průvodním dopise nebo zvláštní příloze zprávy.

#### 2.5 Údaje o spotřebě přípravku (exposice léčených osob)

Uvede se co nejpřesnější odhad počtu léčených osob v jednotlivých skupinách podle věku a pohlaví, které používaly přípravek jak v klinické praxi, tak v klinickém hodnocení. Použité jednotky a metody získávání a zpracování dat se jednoznačně popíší.

#### 2.6 Rozbor případů

Uvedou se všechny případy nežádoucích účinků. V tabulkách nebo řádkových seznamech se uvedou následující případy nežádoucích účinků:

- všechny závažné nežádoucí účinky a nezávažné, v referenční informaci neuvedené nežádoucí účinky hlášené zdravotnickými pracovníky,
- všechny závažné nežádoucí účinky ze studií nebo specifických léčebných programů,
- všechny závažné nežádoucí účinky a nezávažné, v referenční informaci neuvedené nežádoucí účinky z literatury,
- všechny závažné nežádoucí účinky oznámené příslušnými orgány.

V souhrnných tabulkách se uvedou všechny nezávažné nežádoucí účinky uvedené v referenční informaci a všechna lékařsky neověřená hlášení pacientů nebo jiných osob. Držitel rozhodnutí o registraci popřípadě uvede podrobný rozbor jednotlivých případů.

#### 2.7 Studie

Uvedou se informace o ukončených studiích (předklinických, klinických a epidemiologických), které přinesly informace o bezpečnosti. Dále se uvedou informace o nově plánovaných, započatých, probíhajících nebo publikovaných studiích sledujících bezpečnost přípravku. Samostatně se uvedou zejména:

- nově analyzované studie financované výrobcem nebo držitelem rozhodnutí o registraci,
- nové studie zaměřené na bezpečnost, které jsou naplánované, zahájené či probíhající ve sledovaném období,
- zveřejněné studie zaměřené na bezpečnost.

Informace obsahuje zejména popis způsobu provedení a výsledky studií.

#### 2.8 Další informace

Jde-li o přípravky určené k léčbě závažných onemocnění nebo stavů, uvedou se s příslušným popisem a vysvětlením zachycené případy selhání léčby, které mohly představovat riziko pro léčené osoby; dále se uvedou případné nové závažné informace získané po datu, ke kterému je zpráva vypracována. Dále se uvedou všechny případné programy řízení rizika přípravku, které držitel rozhodnutí o registraci uskutečňuje. Pokud byl v období, které zpráva pokrývá, proveden podrobnější celkový rozbor bezpečnosti nebo rozbor poměru prospěchu a rizik, uvede se jeho shrnutí.

#### 2.9 Celkové zhodnocení bezpečnosti

Uvede se zhodnocení údajů uvedených ve zprávě, včetně jejich kritického rozboru a zhodnocení případných změn poměru rizika a prospěšnosti přípravku; zejména se uvedou

- 2.9.1 změny povahy známých nežádoucích účinků,
- 2.9.2 závažné nežádoucí účinky dosud neuvedené v souhrnu údajů o přípravku,
- 2.9.3 nezávažné nežádoucí účinky dosud neuvedené v souhrnu údajů o přípravku,
- 2.9.4 zvýšení četnosti hlášení nežádoucích účinků uvedených v souhrnu údajů o přípravku,
- 2.9.5 nové informace o interakcích,
- 2.9.6 nové informace o předávkování a jeho léčbě,
- 2.9.7 nové informace o nesprávném používání či zneužívání přípravku a možnosti návyku,
- 2.9.8 nové informace o zkušenostech s používáním přípravku v těhotenství a během kojení,
- 2.9.9 nové informace o bezpečnosti přípravku při použití u zvláštních skupin pacientů, například dětí, starších osob nebo pacientů s postižením jater nebo ledvin,
- 2.9.10 nové informace o účincích při dlouhodobém podávání.

#### 2.10 Závěr

Vyhodnocení, které údaje o bezpečnosti přípravku se odlišují od dosavadních poznatků, nebo referenční informace o přípravku. Popíše a zdůvodní se všechna plánovaná nebo zahájená opatření vyplývající z tohoto vyhodnocení.

-----

**Čl. II**  
**vyhlášky č. 13/2010 Sb.,**  
**kteřou se mění vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků**

**Přechodné ustanovení**

Správní řízení zahájená přede dnem nabytí účinnosti této vyhlášky se dokončí podle dosavadních právních předpisů.