

32003L0063

L 159/46

ÚŘEDNÍ VĚSTNÍK EVROPSKÉ UNIE

27.6.2003

SMĚRNICE KOMISE 2003/63/ES**ze dne 25. června 2003,****kteřou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků****(Text s významem pro EHP)**

KOMISE EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ,

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků ⁽¹⁾, naposledy pozměněnou směrnicí 2002/98/ES ⁽²⁾, a zejména na článek 120 uvedené směrnice,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Každému humánnímu léčivému přípravku, který má být uveden na trh Evropského společenství, musí být příslušným orgánem udělena registrace. Za účelem získání registrace musí být s žádostí předložena dokumentace obsahující údaje a dokumenty týkající se výsledků zkoušek a hodnocení provedených s tímto léčivým přípravkem.
- (2) Podrobné vědecké a technické požadavky přílohy I směrnice 2001/83/ES je třeba přizpůsobit vědeckému a technickému pokroku a zejména mnoha novým požadavkům vyplývajícím ze současných právních předpisů. Úprava a obsah dokumentace k žádosti o registraci musí být zlepšeny, aby se zjednodušilo hodnocení a lépe se využily určité části dokumentace, které jsou společné několika léčivým přípravkům.
- (3) V rámci Mezinárodní konference pro harmonizaci (ICH) bylo v roce 2000 dosaženo souhlasu s vytvořením harmonizovaného formátu a sjednocené terminologie pro společný technický dokument, jehož prostřednictvím lze dosáhnout jednotného členění a úpravy dokumentace k žádosti o registraci humánního léčivého přípravku. Měly by proto být zavedeny standardizované požadavky na registrační dokumentaci, aby se společný technický dokument bez prodlení zavedl.

- (4) Standardizované požadavky na registrační dokumentaci (harmonizovaný formát) by měly být použitelné pro kterýkoliv typ humánního léčivého přípravku, bez ohledu na postup udělení registrace. Některé léčivé přípravky však vykazují tak zvláštní vlastnosti, že nemohou být splněny všechny požadavky. S přihlédnutím k těmto zvláštním situacím by měla být stanovena zjednodušená forma dokumentace.

- (5) Bezpečnost biologických léčivých přípravků závisí na přísné kontrole jejich výchozích materiálů. Požadavky na způsobilost lidských dárců a zkoušení odběrů výchozích materiálů pro léčivé přípravky pocházející z plazmy jsou stanoveny směrnicí 2002/98/ES, kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, zkoušení, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek a kterou se mění směrnice 2001/83/ES. Změna se týká článku 109 směrnice 2001/83/ES. Léčivé přípravky pocházející z plazmy jsou svojí podstatou biologické léčivé přípravky, jejichž výroba je založena na pečlivém zacházení s výchozím materiálem – lidskou plazmou. Aby bylo přihlédnuto ke skutečnosti, že tentýž plazmatický materiál je použit ve většině případů pro více léčivých přípravků, a že v důsledku toho může být podstatná část registrační dokumentace společná pro velké množství dalších dokumentací úplně odlišných léčivých přípravků pocházejících z plazmy, je vhodné vytvořit nový systém s cílem zjednodušit postupy jak pro schvalování, tak pro následné změny humánních léčivých přípravků pocházejících z plazmy. Za tímto účelem by měl být zaveden koncept základního dokumentu o plazmě (plasma master file, PMF), který umožní zejména sdílení expertizy dostupné v členských státech a jediné hodnocení za koordinace EMEA. PMF by měl sloužit jako samostatný dokument, který je oddělený od registrační dokumentace a který umožní dosáhnout harmonizované kontroly příslušných informací o výchozím materiálu používaném pro výrobu léčivých přípravků pocházejících z plazmy. Systém PMF by měl sestávat ze dvou stupňů posuzování. Za prvé posouzení PMF provedené na úrovni Společenství, k jehož výsledku, tj. certifikátu shody s právními předpisy Společenství pro každý PMF, musí kterýkoliv vnitrostátní příslušný orgán přihlédnout, což mu zabrání v následném přehodnocování. Za druhé posouzení konečného léčivého přípravku pocházejícího z plazmy zahrnující upravenou část PMF (obsahující dvě základní části, původ plazmy

⁽¹⁾ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.⁽²⁾ Úř. věst. L 33, 8.2.2003, s. 30.

a jakost/bezpečnost plazmy). Toto by mělo zůstat úkolem příslušného orgánu, který udělil registraci léčivému přípravku pocházejícímu z plazmy.

biomolekuly, jež jsou výsledkem genových přenosů (léčivé přípravky pro genovou terapii), a manipulované nebo upravené buňky (léčivé přípravky pro buněčnou terapii).

- (6) V případě humánních vakcín může být tentýž antigen společný pro více léčivých přípravků (vakcín) a jakákoli změna tohoto zvláštního antigenu proto může mít vliv na více vakcín registrovaných různými postupy. Za účelem zjednodušení stávajících postupů posuzování takových vakcín, a to jak při udělení první registrace, tak při jejich následných změnách z důvodu úprav výrobního procesu a zkoušení jednotlivých antigenů obsažených v kombinovaných vakcínách, by měl být zaveden nový systém založený na konceptu základního dokumentu o antigenu vakcíny (vaccine antigen master file, VAMF). VAMF umožní zejména sdílení expertizy dostupné v členských státech a jediné hodnocení daného antigenu vakcíny za koordinace EMEA. VAMF by měl sloužit jako samostatná část registrační dokumentace a měl by poskytnout všechny příslušné informace o biologické a chemické povaze jednoho zvláštního antigenu, který tvoří jednu z účinných látek jedné nebo více kombinovaných vakcín.

- (7) Systém VAMF by měl sestávat ze dvou stupňů posuzování. Za prvé posouzení VAMF provedené na úrovni Společenství, k jehož výsledku, tj. certifikátu shody s právními předpisy Společenství pro každý VAMF, musí kterýkoliv příslušný vnitrostátní orgán přihlédnout, což mu zabrání v následném přehodnocování. Za druhé posouzení konečného léčivého přípravku (kombinované vakcíny) obsahující modifikovaný antigen, které je úkolem příslušného orgánu, který udělil registraci kombinované vakcíně.

- (8) Rostlinné léčivé přípravky se podstatně liší od konvenčních léčivých přípravků vzhledem k jejich spojitosti s rostlinnými látkami a rostlinnými přípravky, které mají velmi zvláštní povahu. Je proto vhodné stanovit zvláštní požadavky pro tyto přípravky vzhledem ke standardizovaným požadavkům na registraci.

- (9) Léčba různých získaných a dědičných patologických poruch funkcí u lidí vyžaduje nové koncepční přístupy založené na vývoji biotechnologických postupů. Patří k nim použití léčivých přípravků pro moderní terapii, u nichž hrají ústřední úlohu jako účinné látky různé

- (10) Pokud tyto nové komplexní terapeutické přípravky dosahují svého hlavního účinku metabolickým, fyziologickým a imunologickým působením za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí u lidí, představují novou kategorii biologických léčivých přípravků ve smyslu článků 1 a 2 směrnice 2001/83/ES. Obecné zásady již použitelné pro tyto přípravky by měly být upřesněny z vědeckého a technického hlediska a měly by být stanoveny zvláštní požadavky vzhledem ke standardizovaným požadavkům na registraci.

- (11) Směrnice 2001/83/ES by měla být odpovídajícím způsobem změněna.

- (12) Opatření této směrnice jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TUTO SMĚRNICI:

Článek 1

Směrnice 2001/83/ES se mění takto:

- a) v článku 22 druhém odstavci se slova „v části 4 oddílu G“ nahrazují slovy „v

části II bodu 6“;

- b) příloha I se nahrazuje zněním přílohy této směrnice.

Článek 2

Členské státy uvedou v účinnost právní a správní předpisy nezbytné pro dosažení souladu s touto směrnicí nejpozději do 31. října 2003. Neprodleně o nich uvědomí Komisi.

Tato opatření přijatá členskými státy musí obsahovat odkaz na tuto směrnici nebo musí být takový odkaz učiněn při jejich úředním vyhlášení. Způsob odkazu si stanoví členské státy.

Tato směrnice se použije ode dne 1. července 2003.

Článek 3

Tato směrnice vstupuje v platnost třetím dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

V Bruselu dne 25. červne 2003.

Článek 4

Tato směrnice je určena členským státům.

Za Komisi

Erkki LIIKANEN

člen Komise

PŘÍLOHA

Příloha I směrnice 2001/83/ES se nahrazuje tímto:

„PŘÍLOHA I

**ANALYTICKÉ, FARMAKOLOGICKO-TOXIKOLOGICKÉ A KLINICKÉ STANDARDY A PROTOKOLY
V OBLASTI ZKOUŠENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

OBSAH

Úvod a obecné zásady	259
Část I: Standardizované požadavky na registrační dokumentaci	260
1. Modul 1: Správní informace	260
1.1 Obsah	260
1.2 Formulář žádosti	260
1.3 Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace	261
1.3.1 Souhrn údajů o přípravku	261
1.3.2 Označení na obalu a příbalová informace	261
1.3.3 Návrhy obalů a vzorky	261
1.3.4 Souhrny údajů o přípravku již schválené v členských státech	261
1.4 Informace o odbornících	261
1.5 Zvláštní požadavky pro různé typy žádostí	262
1.6 Hodnocení rizik pro životní prostředí	262
2. Modul 2: Souhrny	262
2.1 Celkový obsah	263
2.2 Úvod	263
2.3 Celkový souhrn o jakosti	263
2.4 Neklinický přehled	263
2.5 Klinický přehled	263
2.6 Neklinický souhrn	264
2.7 Klinický souhrn	264
3. Modul 3: Chemické, farmaceutické a biologické informace o léčivých přípravcích obsahujících chemické a/nebo biologické účinné látky	264
3.1 Formát a úprava	264
3.2 Obsah: základní zásady a požadavky	267
3.2.1 Účinná látka či účinné látky	268

3.2.1.1	Obecné informace a informace týkající se výchozích materiálů a surovin	268
3.2.1.2	Výrobní proces účinné látky či účinných látek	269
3.2.1.3	Charakterizace účinné látky či účinných látek	270
3.2.1.4	Kontrola účinné látky či účinných látek	270
3.2.1.5	Referenční standardy nebo materiály	270
3.2.1.6	Vnitřní obal účinné látky a systém jeho uzavření	270
3.2.1.7	Stabilita účinné látky či účinných látek	270
3.2.2	Konečný léčivý přípravek	270
3.2.2.1	Popis a složení konečného léčivého přípravku	270
3.2.2.2	Farmaceutický vývoj	271
3.2.2.3	Výrobní proces konečného léčivého přípravku	272
3.2.2.4	Kontrola pomocných látek	273
3.2.2.5	Kontrola konečného léčivého přípravku	273
3.2.2.6	Referenční standardy nebo materiály	274
3.2.2.7	Vnitřní obal konečného léčivého přípravku a systém jeho uzavření	274
3.2.2.8	Stabilita konečného léčivého přípravku	274
4.	Modul 4: Neklinické zprávy	274
4.1	Formát a úprava	274
4.2	Obsah: základní zásady a požadavky	275
4.2.1	Farmakologie	276
4.2.2	Farmakokinetika	276
4.2.3	Toxikologie	277
5.	Modul 5: Zprávy o klinických studiích	278
5.1	Formát a úprava	278
5.2	Obsah: základní zásady a požadavky	279
5.2.1	Zprávy o biofarmaceutických studiích	281
5.2.2	Zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky využívajících lidské biomateriály	282
5.2.3	Zprávy o farmakokinetických studiích u lidí	283
5.2.4	Zprávy o farmakodynamických studiích u lidí	283
5.2.5	Zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti	283
5.2.5.1	Zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace	283
5.2.5.2	Zprávy o nekontrolovaných klinických studiích, zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie a další zprávy o klinických studiích	283
5.2.6	Zprávy o poregistrační zkušenosti	283
5.2.7	Formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech	283

Část II: Zvláštní registrační dokumentace a požadavky	284
1. Dobře zavedené léčebné použití	284
2. V zásadě podobné léčivé přípravky	285
3. Doplnující údaje požadované ve zvláštních situacích	285
4. Podobné biologické léčivé přípravky	285
5. Léčivé přípravky s fixní kombinací	286
6. Dokumentace předkládaná s žádostmi za výjimečných okolností	286
7. Kombinované žádosti o registraci	286
Část III: Zvláštní léčivé přípravky	287
1. Biologické léčivé přípravky	287
1.1 Léčivé přípravky pocházející z plazmy	287
1.2 Vakcíny	289
2. Radiofarmaka a prekursorzy	290
2.1 Radiofarmaka	290
2.2 Prekursorzy radiofarmak pro účely radioaktivního značení	291
3. Homeopatické léčivé přípravky	292
4. Rostlinné léčivé přípravky	293
5. Léčivé přípravky pro vzácná onemocnění	294
Část IV: Léčivé přípravky pro moderní terapii	295
1. Léčivé přípravky pro genovou terapii (lidské a xenogenní)	295
1.1 Rozmanitost léčivých přípravků pro genovou terapii	295
1.2 Zvláštní požadavky týkající se modulu 3	296
2. Léčivé přípravky pro somato-buněčnou terapii (lidské a xenogenní)	297
3. Zvláštní požadavky pro léčivé přípravky pro genovou terapii a somato-buněčnou terapii (lidské a xenogenní) týkající se modulu 4 a 5	299
3.1 Modul 4	299
3.2 Modul 5	299
3.2.1 Studie farmakologie a účinnosti u lidí	300
3.2.2 Bezpečnost	300
4. Zvláštní prohlášení k léčivým přípravkům pro xenotransplantace	301

Úvod a obecné zásady

- (1) Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle článku 8 a čl. 10 odst. 1 se předkládají v souladu s požadavky stanovenými v této příloze a sledují pokyny zveřejněné Komisí v Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropském společenství, svazku 2B, Rady žadatelům, Humánní léčivé přípravky, Úprava a obsah registrační dokumentace, Společný technický dokument (CTD).
- (2) Údaje a dokumentace se předkládají formou pěti modulů. Modul 1 obsahuje správní údaje zvláštní pro Evropské 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. Tato úprava zavádí formát společný pro všechny oblasti ICH ⁽¹⁾ (Evropské společenství, Spojené státy americké, Japonsko). Těchto pět modulů se předloží přesně podle formátu a v souladu s obsahem a systémem číslování, které jsou podrobně stanoveny ve výše uvedeném svazku 2B Rad žadatelům.
- (3) Úprava CTD Evropského společenství je použitelná pro všechny typy žádostí o registraci bez ohledu na postup, který má být použit (tj. centralizovaný, postup vzájemného uznávání nebo vnitrostátní), a bez ohledu na to, zda je předložena úplná nebo zkrácená žádost. Je také použitelná pro všechny typy přípravků včetně nových chemických látek (NCE), radiofarmak, derivátů plazmy, vakcín, rostlinných léčivých přípravků atd.
- (4) Při sestavování dokumentace k žádosti o registraci musí vzít žadatelé v úvahu vědecké pokyny týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti humánních léčivých přípravků, které přijal Výbor pro hromadně vyráběné léčivé přípravky (CPMP) a zveřejnila Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků (EMA), a ostatní farmaceutické pokyny Společenství zveřejněné Komisí v jednotlivých svazcích Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství.
- (5) Pokud jde o část dokumentace týkající se jakosti (chemické, farmaceutické a biologické informace), jsou použitelné všechny monografie, včetně obecných monografií a obecných statí Evropského lékopisu.
- (6) Výrobní proces musí být v souladu s požadavky směrnice Komise 91/356/EHS, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky ⁽²⁾, a se zásadami a pokyny pro GMP, které zveřejňuje Komise ve svazku 4 Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství.
- (7) Žádost musí obsahovat veškeré informace týkající se hodnocení daného léčivého přípravku, ať jsou pro přípravek příznivé, nebo nepříznivé. Zejména musí být uvedeny všechny důležité podrobnosti o jakémkoliv neúplné nebo přerušené farmakologicko-toxikologické zkoušce nebo klinickém hodnocení, které se týká léčivého přípravku, a/nebo o dokončeném klinickém hodnocení, které se týká léčebných indikací neuvedených v žádosti.
- (8) Všechna klinická hodnocení prováděná v Evropském společenství musí být v souladu s požadavky směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků ⁽³⁾. Při hodnocení žádosti je třeba vzít v úvahu, že klinická hodnocení prováděná mimo Evropské společenství, která se vztahují k léčivým přípravkům určeným k použití v Evropském společenství, musí být navržena, prováděna a zaznamenávána, pokud jde o správnou klinickou praxi a etické zásady, na základě zásad rovnocenných ustanovením směrnice 2001/20/ES. Musí být prováděna v souladu s etickými zásadami, které odrážejí např. Helsinskou deklaraci.

- (9) Neklinické (farmakologicko-toxikologické) studie musí být prováděny ve shodě s ustanoveními týkajícími se správné laboratorní praxe uvedenými ve směrnici Rady 87/18/EHS o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se používání zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich použití pro zkoušky chemických látek ⁽⁴⁾ a 88/320/EHS o inspekci a ověřování správné laboratorní praxe (GLP) ⁽⁵⁾.
- (10) Členské státy také zajistí, aby byly všechny zkoušky na zvířatech prováděny v souladu se směrnicí Rady 86/609/EHS ze dne 24. listopadu 1986 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se ochrany zvířat používaných pro pokusné a jiné vědecké účely.
- (11) Za účelem sledování vyhodnocování poměru prospěšnost/riziko musí být příslušnému orgánu předložena jakákoliv nová informace neuvedená v původní žádosti a všechny informace o farmakovigilanci. Po udělení registrace musí být příslušným orgánům předložena jakákoliv změna údajů v registrační dokumentaci v souladu s požadavky nařízení Komise (ES) č. 1084/2003 ⁽⁶⁾ a (ES) č. 1085/2003 ⁽⁷⁾ nebo případně v souladu s vnitrostátními ustanoveními, stejně jako s požadavky, které Komise zveřejnila ve svazku 9 Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství.

Tato příloha je rozdělena do čtyř částí:

- Část I popisuje formát žádosti, souhrn údajů o přípravku, označení na obalu, příbalovou informaci a požadavky na úpravu pro standardní žádosti (moduly 1 až 5).
- Část II uvádí odchylky pro ‚zvláštní žádosti‘, tj. dobře zavedené léčebné použití, v zásadě podobné přípravky, fixní kombinace, podobné biologické přípravky, výjimečné okolnosti a kombinované žádosti (část bibliografická a část s vlastními studiemi).
- Část III pojednává o ‚zvláštních požadavcích na žádosti‘ pro biologické léčivé přípravky (základní dokument o plazmě, základní dokument o antigenu vakcíny), radiofarmaka, homeopatické léčivé přípravky, rostlinné léčivé přípravky a léčivé přípravky pro vzácná onemocnění.
- Část IV pojednává o ‚léčivých přípravcích pro moderní terapii‘ a týká se zvláštních požadavků na léčivé přípravky pro genovou terapii (s použitím lidského autologního či allogenního systému nebo xenogenního systému), léčivé přípravky pro buněčnou terapii jak lidského, tak živočišného původu a léčivé přípravky pro xenogenní transplantace.

ČÁST I

STANDARDIZOVANÉ POŽADAVKY NA REGISTRAČNÍ DOKUMENTACI

1. MODUL 1: SPRÁVNÍ INFORMACE

1.1 Obsah

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

1.2 Formulář žádosti

Léčivý přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován svým názvem a názvem účinné látky či účinných látek společně s lékovou formou, cestou podání, silou a konečnou úpravou včetně balení.

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

Žadatel uvede typ žádosti, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí jaké.

K správním údajům se připojí kopie povolení výroby podle článku 40 společně se seznamem zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopiemi všech souhrnů údajů o přípravku podle článku 11, jak byly schváleny členskými státy, a seznamem zemí, ve kterých byla žádost předložena.

Jak je vyznačeno ve formuláři žádosti, žadatel uvede mimo jiné podrobnosti o léčivém přípravku, který je předmětem žádosti, právní základ žádosti, navrženého držitele rozhodnutí o registraci a výrobce, informace o statutu léčivého přípravku pro vzácná onemocnění, o vědecké poradě a o pediatrickém vývojovém programu.

1.3 Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

1.3.1 Souhrn údajů o přípravku

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku podle článku 11.

1.3.2 Označení na obalu a příbalová informace

Předloží se návrh textu pro označení vnitřního a vnějšího obalu, stejně jako příbalové informace. Musí být v souladu se všemi povinnými položkami uvedenými v hlavě V pro označení na obalech humánních léčivých přípravků (článek 63) a pro příbalovou informaci (článek 59).

1.3.3 Návrhy obalů a vzorky

Žadatel poskytne vzorky a/nebo návrhy vnitřního a vnějšího obalu, označení na obalu a příbalové informace pro daný léčivý přípravek.

1.3.4 Souhrny údajů o přípravku již schválené v členských státech

K správním údajům formuláře žádosti se případně připojí kopie všech souhrnů údajů o přípravku podle článku 11 a 21, jak byly schváleny členskými státy, a seznam zemí, ve kterých byla žádost předložena.

1.4 Informace o odbornících

Podle čl. 12 odst. 2 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). Požaduje se, aby odborníci kriticky zhodnotili jakost léčivého přípravku a šetření provedená na zvířatech a lidech a poukázali na 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. Odborníci musí mít vhodnou technickou nebo profesní kvalifikaci. Uvede se profesní vztah odborníka k žadateli.

1.5 Zvláštní požadavky pro různé typy žádostí

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

1.6 Hodnocení rizik pro životní prostředí

Žádosti o registraci obsahují případně přehled hodnocení rizik, v němž jsou posouzena možná rizika pro životní prostředí vyplývající z použití a/nebo likvidace léčivého přípravku a je navrženo vhodné označení. Uvede se riziko pro životní prostředí spojené s uvolněním léčivých přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy (GMO) nebo z nich sestávajících ve smyslu článku 2 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ze dne 12. března 2001 o záměrném uvolnění geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí, která zrušuje směrnici Rady 90/220/EHS (*).

Informace týkající se rizika pro životní prostředí se uvedou jako příloha k modulu 1.

Informace se předloží v souladu s ustanoveními směrnice 2001/18/ES, přičemž se vezmou v úvahu všechny pokyny zveřejněné Komisí v souvislosti s provedením uvedené směrnice.

Informace zahrnují:

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

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

2. MODUL 2: SOUHRNÝ

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/přehledy popsané v článku 12 této směrnice.

Pojednají a zanalyzují se 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 uvedeny ve svazku 2 Rad žadatelům. Přehledy a souhrny musí být v souladu se základními zásadami a požadavky stanovenými níže:

2.1 Celkový obsah

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

2.2 Úvod

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

2.3 Celkový souhrn o jakosti

Formou celkového souhrnu o 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 sleduje rozsah a strukturu odpovídajících podrobných údajů předložených v modulu 3.

2.4 Neklinický přehled

Požaduje se úplné a kritické posouzení neklinického hodnocení léčivého přípravku na zvířatech nebo *in vitro*. Tento přehled obsahuje diskusi a odůvodnění testovací strategie a jakýchkoliv odchylek od příslušných pokynů.

S výjimkou biologických léčivých přípravků se zahrne posouzení nečistot a rozkladných produktů spolu s jejich potenciálními farmakologickými a toxikologickými účinky. Prodiskutují 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 a klinických studiích a léčivého přípravku, který má být uveden na trh.

Jakákoliv nová pomocná látka podléhá zvláštnímu hodnocení bezpečnosti.

Definují se vlastnosti léčivého přípravku doložené neklinickými studiemi a prodiskutují se důsledky nálezů pro bezpečnost léčivého 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 léčivého přípravku, včetně plánu zásadních studií a rozhodnutí týkající se studií a jejich provedení.

Předloží se stručný přehled klinických nálezů, včetně důležitých omezení, stejně jako hodnocení prospěšnosti a rizik založené na závěrech klinických studií. Požaduje se výklad způsobu, jakým poznatky o účinnosti a bezpečnosti podporují navržené dávky a cílové indikace, a hodnocení, jak souhrn údajů o přípravku a další postupy optimalizují prospěšnost a řídí rizika.

Vysvětlí se otázky účinnosti a bezpečnosti, které vyvstaly při vývoji, a nevyřešené otázky.

2.6 Neklinický souhrn

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

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

2.7 Klinický souhrn

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

Souhrn klinických informací se předloží v tomto pořadí:

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

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

3.1 Formát a úprava

Modul 3 má tuto obecnou strukturu:

- obsah
- soubor údajů
 - *účinná látka*
 - obecné informace
 - názvosloví
 - struktura
 - obecné vlastnosti
 - výroba
 - výrobce či výrobci
 - popis výrobního procesu a jeho kontrol
 - kontrola materiálů

— kontrola kritických kroků a meziproduktů

— validace a/nebo hodnocení procesu

— vývoj výrobního procesu

charakterizace

— objasnění struktury a dalších vlastností

— nečistoty

kontrola účinné látky

— specifikace

— analytické postupy

— validace analytických postupů

— analýzy šarží

— odůvodnění specifikace

referenční standardy nebo materiály

systém uzavření vnitřního obalu

stabilita

— souhrn a závěry o stabilitě

— protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období

— údaje o stabilitě

— *konečný léčivý přípravek*

popis a složení léčivého přípravku

farmaceutický vývoj

— složky léčivého přípravku

— účinná látka

— pomocné látky

— léčivý přípravek

— vývoj složení

— nadsazení

— fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti

— vývoj výrobního procesu

— systém uzavření vnitřního obalu

— mikrobiologické vlastnosti

— kompatibilita

výroba

- výrobce či výrobci
- složení šarže
- popis výrobního procesu a jeho kontrol
- kontrola kritických kroků a meziproduktů
- validace a/nebo hodnocení procesu

kontrola pomocných látek

- specifikace
- analytické postupy
- validace analytických postupů
- odůvodnění specifikace
- pomocné látky lidského nebo živočišného původu
- nové pomocné látky

kontrola konečného léčivého přípravku

- specifikace
- analytické postupy
- validace analytických postupů
- analýzy šarží
- charakterizace nečistot
- odůvodnění specifikace či specifikací

referenční standardy nebo materiály**systém uzavření vnitřního obalu****stabilita**

- souhrn a závěry o stabilitě
- protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období
- údaje o stabilitě

— přílohy

- výrobní zařízení a vybavení (pouze pro biologické léčivé přípravky)
- hodnocení bezpečnosti cizích agens
- pomocné látky

— doplňující informace v Evropském společenství

- schéma validace procesu pro léčivý přípravek
- zdravotnický prostředek
- certifikát či certifikáty shody

- léčivé přípravky obsahující nebo využívající ve výrobním procesu materiály živočišného a/nebo lidského původu (TSE postup)
- odkazy na literaturu

3.2 Obsah: základní zásady a požadavky

- (1) Předložené chemické, farmaceutické a biologické údaje musí obsahovat veškeré důležité informace o účinné látce či účinných látkách a o konečném léčivém přípravku, tj. vývoj, výrobní proces, charakterizace a vlastnosti, postupy a požadavky pro kontrolu jakosti, stabilita a popis složení a balení konečného léčivého přípravku.
- (2) Předloží se dvě hlavní sady informací týkajících se účinné látky či účinných látek a konečného léčivého přípravku.
- (3) V tomto modulu musí být dále dodány podrobné informace o výchozích materiálech a surovinách použitých při výrobních operacích u účinné látky či účinných látek a o pomocných látkách obsažených v konečném léčivém přípravku.
- (4) Všechny postupy a metody použité při výrobě a kontrole účinné látky a konečného léčivého přípravku musí být popsány dostatečně podrobně, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost příslušného orgánu. Všechny zkušební postupy musí odpovídat současnému stavu vědeckého pokroku a musí být validovány. Předloží se výsledky validačních studií. V případě zkušebních postupů uvedených v Evropském lékopise může být tento popis nahrazen odpovídajícím odkazem na monografii či monografie a obecnou stať či obecné statě.
- (5) Monografie Evropského lékopisu se použijí pro všechny látky, přípravky a léčivé formy, které jsou v něm uvedené. S ohledem na ostatní látky může každý členský stát požadovat dodržování svého vnitrostátního lékopisu.

Pokud však byl materiál uvedený v Evropském lékopise nebo v lékopise členského státu vyroben způsobem, jenž může zanechat nečistoty nekontrolované v lékopisné monografii, musí být tyto nečistoty a jejich nejvyšší přípustné limity uvedeny a musí být popsán vhodný zkušební postup. V případech, kdy by specifikace uvedená v monografii Evropského lékopisu nebo ve vnitrostátním lékopise členského státu mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od držitele rozhodnutí o registraci vhodnější specifikace. 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 případě analytických postupů uvedených v Evropském lékopise se tento popis nahradí v každém příslušném oddíle odpovídajícím odkazem na monografii či monografie a obecnou stať či obecné statě.

- (6) V případech, kdy nejsou výchozí materiál a surovina, účinná látka či účinné látky nebo pomocná látka či pomocné látky popsány ani v Evropském lékopise, ani v lékopise členského státu, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země. V takových případech musí žadatel předložit kopii monografie společně s validací zkušebních postupů obsažených v monografii a případně s překladem.
- (7) Pokud jsou účinná látka a/nebo surovina a výchozí materiál nebo pomocná látka či pomocné látky předmětem monografie Evropského lékopisu, může žadatel požádat o certifikát shody, který, je-li udělen Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv, se předloží v příslušném oddíle tohoto modulu. Uvedené certifikáty shody s monografií Evropského lékopisu platí jako náhrada příslušných údajů odpovídajícího oddílu popsaných v tomto modulu. Výrobce písemně zaručí žadateli, že výrobní proces nebyl od vydání certifikátu shody Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv změněn.

- (8) Pro dobře definovanou účinnou látku může výrobce účinné látky nebo žadatel zařídit, aby
- (i) podrobný popis výrobního procesu,
 - (ii) kontroly jakosti během výroby a
 - (iii) validace procesu

byly dodány v odděleném dokumentu výrobcem účinné látky přímo příslušným orgánům jako základní dokument o účinné látce (active substance master file).

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

- (9) Zvláštní opatření ohledně prevence přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií (materiály pocházející z přežvýkavců): v každém kroku výrobního procesu musí žadatel prokázat soulad použitého materiálu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou komisí v Úředním věstníku Evropské unie. Soulad s uvedeným pokynem může být prokázán buď předložením certifikátu shody s příslušnou monografií Evropského lékopisu uděleným Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv, což je výhodnější, 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 léčivého 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 Účinná látka či účinné látky

3.2.1.1 Obecné informace a informace týkající se výchozích materiálů a surovin

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

Předloží se strukturní vzorec, včetně relativní a absolutní stereochemie, sumární vzorec 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 účinné 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 účinná látka.

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

Biologický léčivý přípravek je přípravek, jehož účinná látka je biologická látka. Biologická látka je 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. Za biologické léčivé přípravky jsou považovány imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve a lidské plazmy podle definic v čl. 1 odst. 4 a 10; léčivé přípravky spadající do oblasti působnosti části A přílohy nařízení (EHS) č. 2309/93; léčivé přípravky pro moderní terapii vymezené v části IV této přílohy.

Jakákoliv jiná látka použitá při výrobě nebo extrakci účinné látky či účinných látek, z níž však účinná látka přímo nepochází, jako jsou činidla, kultivační média, fetální telecí sérum, přísady, pufrы použité při chromatografii atd., se označují jako suroviny.

3.2.1.2 Výrobní proces účinné látky či účinných látek

- a) Popis výrobního procesu účinné látky představuje závazek žadatele s ohledem na výrobu účinné 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 účinné látky či účinných látek 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 zvláštní opatření pro prevenci přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií musí žadatel prokázat soulad účinné látky s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou 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 použit 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 léčivých 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 použit jen tehdy, když 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 účinné látky.

3.2.1.3 Charakterizace účinné látky či účinných látek

Předloží se údaje objasňující strukturu a další vlastnosti účinné látky či účinných látek.

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

3.2.1.4 Kontrola účinné látky či účinných látek

Poskytnou se podrobné informace o specifikacích používaných při rutinní kontrole účinné látky či účinných látek, odůvodnění volby těchto specifikací, analytické postupy a jejich validace.

Předloží se výsledky kontrol provedených na jednotlivých šaržích vyrobených v průběhu vývoje.

3.2.1.5 Referenční standardy nebo materiály

Uvedou se a podrobně se popíší referenční přípravky a standardy. Pokud je to vhodné, použijí se chemické a biologické materiály Evropského lékopisu.

3.2.1.6 Vnitřní obal účinné látky a systém jeho uzavření

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

3.2.1.7 Stabilita účinné látky či účinných látek

- 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 postupech použitých k získání údajů a validace těchto postupů.
- c) Předloží se protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období.

3.2.2 Konečný léčivý přípravek

3.2.2.1 Popis a složení konečného léčivého přípravku

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

— účinnou látku či účinné látky,

— pomocnou látku či pomocné látky bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, *adjuvans*, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, látek pro úpravu chuti a vůně atd.,

- složky vnější vrstvy léčivých přípravků určených k požití nebo jinému podání pacientovi (tvrdé tobolky, měkké tobolky, rektální tobolky, obalené tablety, potahované tablety atd.),
- tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o vnitřním obalu a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude léčivý přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.

„Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek léčivých přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení čl. 8 odst. 3 písm. c) rozumí

- v případě látek uvedených v Evropském lékopise nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis,
- v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název (INN) doporučený Světovou zdravotnickou organizací nebo, pokud neexistuje, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název ani přesné vědecké označení, jsou popsány údaji o původu a způsobu získávání, s případným doplněním jakýchkoliv jiných důležitých podrobností,
- v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směrnicí Rady 78/25/EHS ze dne 12. prosince 1977 o sbližování právních předpisů členských států týkajících se barviv, která mohou být přidávána do léčivých přípravků⁽⁹⁾, a/nebo směrnice Evropského parlamentu a Rady 94/36/ES ze dne 30. června 1994 o barvivech pro použití v potravinách⁽¹⁰⁾.

Při uvádění „kvantitativních údajů“ o účinné látce či účinných látkách konečných léčivých přípravků je nezbytné udat pro každou účinnou látku podle dané lékové formy hmotnost nebo počet jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce hmotnosti či objemu.

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

U léčivých přípravků obsahujících účinnou látku, která je v některém členském státě poprvé předmětem žádosti o registraci, se obsah účinné látky, jde-li o sůl nebo hydrát, systematicky vyjadřuje hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly. Kvantitativní složení všech léčivých přípravků následně registrovaných v členských státech musí být pro tutéž účinnou látku uvedeno stejným způsobem.

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

Tato kapitola je věnována informacím o vývojových studiích prováděných za účelem potvrdit, že léková forma, složení, výrobní proces, systém uzavření vnitřního obalu, mikrobiologické vlastnosti a instrukce k použití jsou vhodné pro zamýšlené použití uvedené v dokumentaci k žádosti o registraci.

Studie popsané v této kapitole jsou odlišné od rutinních kontrolních zkoušek prováděných podle specifikace. Musí být identifikovány a popsány kritické parametry složení a vlastností procesu, které mohou ovlivnit reprodukovatelnost šarží, účinky a jakost léčivého 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 účinné látky s pomocnými látkami, stejně jako klíčové fyzikálně-chemické vlastnosti účinné látky, které mohou ovlivnit účinky konečného přípravku, nebo kompatibilita různých účinných látek mezi sebou v případě kombinovaných přípravků.
- b) Doloží se volba pomocných látek, zejména ve vztahu k jejich funkci a koncentraci.
- c) Popíše se vývoj konečného přípravku s přihlédnutím k navrhované cestě podání a použití.
- d) Odůvodní se všechna nadsazení ve složení či složeních.
- e) Pokud jde o fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti, pojedná se a doloží každý parametr podstatný pro účinek konečného přípravku.
- f) Popíše se výběr a optimalizace výrobního procesu, stejně jako rozdíly mezi výrobním procesem či procesy použitými k výrobě pilotních klinických šarží a procesem použitým k výrobě navrženého konečného léčivého přípravku.
- g) Doloží se vhodnost vnitřního obalu a systému uzavření použitého pro skladování, přepravu a používání konečného přípravku. Případně se vezmou v úvahu možné interakce mezi léčivým 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 či rozpouštědly k rekonstituci nebo s dávkovacím zařízením.

3.2.2.3 Výrobní proces konečného léčivého přípravku

- a) Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle čl. 8 odst. 3 písm. d) se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň

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

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 léčivého přípravku se složením, pokud žadatel výjimečně navrhne analytický postup pro zkoušení konečného přípravku, který nezahrnuje stanovení obsahu všech účinných látek (nebo všech pomocných látek, pokud podléhají stejným požadavkům jako účinné látky).

Totéž platí, pokud kontrola jakosti konečného přípravku závisí na kontrolních zkouškách v průběhu výrobního procesu, zejména jestliže je léčivý 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 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.

Barvivo musí v každém případě splňovat požadavky směrnic 78/25/EHS a/nebo 94/36/ES. Navíc musí barvivo vyhovovat kritériím pro čistotu stanoveným směrnicí 95/45/ES, ve znění pozdějších předpisů.

- b) Pro každou pomocnou látku se podrobně uvedou specifikace a jejich odůvodnění. Analytické postupy musí být popsány a řádně validovány.
- c) Zvláštní pozornost musí být věnována pomocným látkám lidského nebo živočišného původu.

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

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

- d) Nové pomocné látky:

Pro pomocnou látku či pomocné látky použité poprvé v léčivém 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 účinnou látku.

Předloží se dokument obsahující podrobné chemické, farmaceutické a biologické informace ve stejném pořadí, v jakém jsou v kapitole věnované účinné látce či účinným látkám v modulu 3.

Informace o nové pomocné látce či nových pomocných látkách může být předložena jako samostatný dokument ve formátu podle předcházejících odstavců. Pokud žadatel není totožný s výrobcem nové pomocné látky, uvedený samostatný dokument musí být žadateli k dispozici pro předložení příslušnému úřadu.

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 léčivého přípravku

Při kontrole konečného léčivého přípravku se šarží léčivého přípravku rozumí souhrn všech jednotek 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 účinné látky v konečném přípravku překročit v okamžiku výroby $\pm 5 \%$.

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

3.2.2.6 Referenční standardy nebo materiály

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

3.2.2.7 Vnitřní obal konečného léčivého přípravku a systém jeho uzavření

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

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

3.2.2.8 Stabilita konečného léčivého přípravku

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

4. MODUL 4: NEKLINICKÉ ZPRÁVY

4.1 Formát a úprava

Modul 4 má tuto obecnou strukturu:

- obsah
- zprávy o studiích
 - *farmakologie*
 - primární farmakodynamika
 - sekundární farmakodynamika
 - farmakologie vztahující se k bezpečnosti
 - farmakodynamické interakce
 - *farmakokinetika*
 - analytické metody a zprávy o validaci
 - absorpce
 - distribuce
 - metabolismus
 - vylučování
 - farmakokinetické interakce (neklínické)
 - jiné farmakokinetické studie

- *toxikologie*
 - toxicita po jedné dávce
 - toxicita po opakovaných dávkách
 - genotoxicita
 - *in vitro*
 - *in vivo* (včetně podpůrných toxikokinetických hodnocení)
 - karcinogenita
 - dlouhodobé studie
 - krátkodobé nebo střednědobé studie
 - jiné studie
 - reprodukční a vývojová toxicita
 - fertilita a časný embryonální vývoj
 - embryonální/fetální vývoj
 - prenatální a postnatální vývoj
 - studie, v nichž jsou dávky podávány potomstvu (mláďatům) a/nebo je potomstvo dále hodnoceno
 - místní snášenlivost
- *jiné studie toxicity*
 - antigenicita
 - imunotoxicita
 - mechanistické studie
 - závislost
 - metabolity
 - nečistoty
 - jiné
- odkazy na literaturu

4.2 Obsah: základní zásady a požadavky

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům.

(1) Farmakologické a toxikologické zkoušky musí ukázat

- 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 léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, může být nezbytné přizpůsobit požadavky tohoto modulu jednotlivým přípravkům; proto musí být prováděn program zkoušení zdůvodněn žadatelem.

Při vytváření programu zkoušení se vezmou v úvahu následující požadavky:

všechny zkoušky vyžadující opakované podání přípravku musí být navrženy s ohledem na možné vyvolání tvorby protilátek a interferenci s nimi;

musí se zvážit hodnocení reprodukční funkce, embryonální/fetální a perinatální toxicity, mutagenního potenciálu a karcinogenního potenciálu. Jde-li o důsledky působení jiných složek než účinných látek, může validace jejich odstranění nahradit studii.

- (3) Musí být hodnoceny toxikologické a farmakokinetické vlastnosti pomocné látky, která je poprvé použita ve farmaceutické oblasti.
- (4) Pokud existuje možnost významného rozkladu léčivého přípravku během jeho skladování, musí být zváženy toxikologické vlastnosti rozkladných produktů.

4.2.1 Farmakologie

Farmakologické studie sledují dva odlišné směry přístupu.

- Za prvé, musí být dostatečně prostudovány a popsány účinky týkající se navrženého léčebného použití. Pokud je to možné, použijí se uznávané a validované testy, jak *in vivo*, tak *in vitro*. Nové experimentální techniky musí být popsány natolik podrobně, aby je bylo možné opakovat. Výsledky se vyjádří kvantitativně, např. za použití křivek dávka-účinek, čas-účinek atd. Kdykoliv je to možné, uvede se srovnání s údaji týkajícími se látky nebo látek s podobným léčebným účinkem.
- Za druhé, žadatel prostuduje možné nežádoucí farmakodynamické účinky látky na fyziologické funkce. Tato vyšetření se provedou při dávkování v předpokládaném a vyšším léčebném rozsahu. 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 léčivého přípravku mohou být důvodem pro zkoušky kombinací účinných látek buď farmakologické předpoklady, nebo údaje o léčebném účinku. V prvním případě musí farmakodynamická studie prokázat ty interakce, které mohou způsobit, že kombinace má význam v léčebném použití. V druhém případě, pokud se vědecké zdůvodnění kombinace odvozuje z klinického hodnocení, musí zkoušky stanovit, zda mohou být očekávané účinky kombinace prokázány u zvířat, a musí být hodnocena alespoň významnost jakýchkoliv vedlejších účinků.

4.2.2 Farmakokinetika

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

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

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

Studie *in vitro* mohou být také s výhodou provedeny s využitím lidského materiálu pro srovnání se živočišným (tj. vazba na bílkoviny, metabolismus, interakce mezi léky).

Farmakokinetické prostudování všech farmakologicky účinných látek je nezbytné. V případě nových kombinací známých látek, které byly prostudovány v souladu s ustanoveními této směrnice, 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 zvířetem a člověkem.

4.2.3 Toxikologie

a) Toxicita po jedné dávce

Zkouškou toxicity po jedné dávce se rozumí kvalitativní a kvantitativní studie toxických reakcí, které mohou být důsledkem jednorázového podání účinné látky nebo látek obsažených v léčivém přípravku, a to v poměru a fyzikálně-chemickém stavu, v jakém jsou přítomny ve skutečném přípravku.

Zkouška toxicity po jedné dávce musí být provedena v souladu s příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou.

b) Toxicita po opakovaných dávkách

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

Obecně je žádoucí, aby byly provedeny 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 je definováno 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, protože 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

Obvykle jsou vyžadovány zkoušky k odhalení karcinogenních účinků:

1. Tyto studie se provádějí u každého léčivého 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 léčivých přípravků, pokud existuje pochybnost o jejich karcinogenním potenciálu, např. na základě přípravku téže třídy nebo podobné struktury nebo na základě důkazu ze studií toxicity po opakovaných dávkách.
3. Studie s nesporně genotoxickými sloučeninami nejsou nutné, protože se o nich předpokládá, že se jedná u všech druhů o karcinogeny, které znamenají ohrožení pro člověka. Pokud je takový přípravek určen k chronickému podávání člověku, může být nezbytná chronická studie, aby byly detekovány časně 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 léčivý přípravek podáván březí samic.

Vynechání těchto zkoušek musí být dostatečně odůvodněno.

V závislosti na předpokládaném použití léčivého přípravku mohou být odůvodněny doplňující studie zaměřené na vývoj, v nichž je léčivý přípravek podáván potomkům.

Studie embryonální/fetální toxicity se obvykle 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 léčivého 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 opakovaných dávkách.

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 léčivé přípravky (jak účinné, 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 toxikologických nebo farmakodynamických účinků.

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

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. Vyhodnotí se případně reverzibilita místních poškození.

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

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

5. MODUL 5: ZPRÁVY O KLINICKÝCH STUDIÍCH

5.1 Formát a úprava

Modul 5 má tuto obecnou strukturu:

- obsah zpráv o klinických studiích
- tabulkový výčet klinických studií
- zprávy o klinických studiích
 - zprávy o biofarmaceutických studiích
 - zprávy o studiích biologické dostupnosti
 - zprávy o studiích srovnávací biodostupnosti a bioekvivalence
 - zprávy o studiích korelace *in vitro* – *in vivo*
 - zprávy o bioanalytických a analytických metodách

- zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky, využívajících lidské biomateriály
 - zprávy o studiích vazby na plazmatické bílkoviny
 - zprávy o studiích jaterního metabolismu a studiích interakcí
 - zprávy o studiích využívajících jiných lidských biomateriálů
- zprávy o farmakokinetických studiích u lidí
 - zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u zdravých subjektů
 - zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u pacientů
 - zprávy o studiích vlivu vnitřních faktorů na farmakokinetiku
 - zprávy o studiích vlivu vnějších faktorů na farmakokinetiku
 - zprávy o studiích farmakokinetiky v populaci
- zprávy o farmakodynamických studiích u lidí
 - zprávy o studiích farmakodynamiky a farmakokinetiky/farmakodynamiky u zdravých subjektů
 - zprávy o studiích farmakodynamiky a farmakokinetiky/farmakodynamiky u pacientů
- zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti
 - zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace
 - zprávy o nekontrolovaných klinických studiích
 - zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie, včetně jakýchkoliv formálně integrovaných analýz, meta-analýz a překlenovacích analýz
 - jiné zprávy o studiích
- zprávy o poregistrační zkušenosti
- odkazy na literaturu

5.2 Obsah: základní zásady a požadavky

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům.

- a) Klinické údaje, které se předkládají podle čl. 8 odst. 3 písm. i) a čl. 10 odst. 1, musí umožnit vytvoření dostatečně odůvodněného a vědecky platného stanoviska o tom, zda léčivý přípravek splňuje kritéria pro udělení registrace. Z toho plyne, že 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. Zkoušející se musí seznámit se závěry vyplývajícími z farmakologických a toxikologických studií, a proto mu musí žadatel poskytnout alespoň soubor informací pro zkoušejícího, který obsahuje všechny důležité informace známe před zahájením klinického hodnocení, včetně chemických, farmaceutických a biologických údajů, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajů u zvířat a výsledků dřívějších klinických hodnocení s dostatečnými údaji pro odůvodnění povahy, rozsahu a trvání navrženého hodnocení; úplné farmakologické a toxikologické zprávy musí být poskytnuty na vyžádání. Pro materiály lidského nebo živočišného 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 byly uchovávány vlastníky údajů

- po dobu nejméně 15 let po dokončení nebo přerušení hodnocení,
- nebo po dobu nejméně 2 let po udělení poslední registrace v Evropském společenství, pokud nejsou předloženy žádné žádosti o registraci v Evropském společenství nebo toto předložení není plánováno,
- nebo po dobu nejméně 2 let po formálním přerušení klinického vývoje hodnoceného přípravku.

Lékařská dokumentace subjektů by se měla uchovávat v souladu s platnými právními předpisy a po nejdelší dobu povolenou nemocnicí, institucí nebo soukromou praxí.

Dokumenty však mohou být uchovávány po delší dobu, jestliže to vyžadují platné právní předpisy nebo dohoda se zadavatelem. Zadavatel je odpovědný za informování nemocnice, instituce nebo praxe o tom, kdy již tyto dokumenty nemusí být uchovávány.

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

Navíc pro hodnocení prováděná v Evropském společenství, držitel rozhodnutí o registraci musí učinit doplňující opatření pro archivaci dokumentace v souladu s ustanoveními směrnice 2001/20/ES a prováděcími pokyny.

Jakákoliv změna vlastnictví údajů musí být doložena.

Všechny údaje a dokumenty musí být zpřístupněny na žádost příslušných orgánů.

- d) Údaje o každém klinickém hodnocení musí být natolik podrobné, aby umožnily vytvoření objektivního úsudku:

- 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 klinické povinnosti, 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 koordinujícími (hlavními) zkoušejícími.

- e) Výše uvedené údaje o klinických hodnoceních se předloží příslušným orgánům. Po dohodě s příslušnými orgány však žadatel může část těchto informací vynechat. Úplná dokumentace bude poskytnuta neprodleně na vyžádání.

Zkoušející vyjádří ve svých závěrech k experimentálním výsledkům stanovisko k bezpečnosti přípravku za běžných podmínek použití, jeho snášenlivosti, jeho účinnosti a jakýchkoliv účelných informací týkajících se indikací, kontraindikací, dávkování a průměrného trvání léčby i jakýchkoliv zvláštních opatření, která mají být přijata při léčbě, a klinických příznaků 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 uvedou se
- 1) počet a pohlaví léčených subjektů,
 - 2) výběr a věkové složení skupin hodnocených pacientů a srovnávací testy,
 - 3) počet pacientů vyřazených předčasně z hodnocení a důvody pro takové vyřazení,
 - 4) pokud byla kontrolovaná hodnocení provedena za výše uvedených podmínek, údaje o tom, zda kontrolní skupina
 - nebyla vůbec léčena,
 - dostávala placebo,
 - dostávala jiný léčivý přípravek se známým účinkem,
 - byla léčena jiným způsobem než pomocí léčivých přípravků,
 - 5) četnost pozorovaných nežádoucích účinků,
 - 6) podrobnosti o pacientech, kteří mohou být vystaveni zvýšenému riziku, např. starší lidé, děti, ženy během těhotenství či menstruace nebo pacienti, jejichž fyziologický či patologický stav vyžaduje zvláštní pozornost,
 - 7) parametry nebo kritéria hodnocení účinnosti a výsledky vztažené k těmto parametrům,
 - 8) statistické hodnocení výsledků, pokud je vyžadováno plánem hodnocení, včetně variability.
- g) Zkoušející dále vždy uvede svá pozorování o
- 1) jakýchkoli příznacích návyku, závislosti nebo obtížného odvykání pacientů léčivému přípravku,
 - 2) jakýchkoli pozorovaných interakcích s jinými současně podávanými léčivými 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 léčivé 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 léčivý přípravek určen pro dlouhodobé podávání, předloží se údaje o jakémkoliv změně farmakologického účinku po opakovaném podání a také se stanoví dlouhodobé dávkování.

5.2.1 Zprávy o biofarmaceutických studiích

Předloží se zprávy o studiích biodostupnosti, zprávy o studiích srovnávací biodostupnosti a bioekvivalence, zprávy o studiích korelace *in vivo* – *in vitro* a bioanalytické a analytické metody.

Navíc je provedeno hodnocení biologické dostupnosti, pokud je nezbytné prokázat bioekvivalenci pro léčivé přípravky uvedené v čl. 10 odst. 1 písm. a).

5.2.2 Zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky využívajících lidské biomateriály

Pro účely této přílohy se lidskými biomateriály rozumějí 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.

V tomto ohledu se předloží zprávy o studiích vazby na plazmatické bílkoviny, studiích jaterního metabolismu a interakcí účinné látky a studiích využívajících jiné lidské biomateriály.

5.2.3 Zprávy o farmakokinetických studiích u lidí

a) Musí být popsány následující farmakokinetické charakteristiky:

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

Musí být popsány klinicky významné charakteristiky, včetně důsledků údajů o kinetice pro schémata dávkování zejména u rizikových pacientů, a rozdíly mezi člověkem a živočišnými 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 obvykle podáván současně s dalšími léčivými přípravky, uvedou se údaje o zkouškách s kombinovaným podáním provedených za účelem prokázání možné změny farmakologického účinku.

Musí být prostudovány farmakokinetické interakce mezi účinnou látkou a jinými léčivými přípravky nebo látkami.

5.2.4 Zprávy o farmakodynamických studiích u lidí

a) Prokáže se farmakodynamický účinek vztažený k účinnosti, včetně

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

Popíše se farmakodynamické působení, které se nevztahuje k účinnosti.

Prokázání farmakodynamických účinků u lidí není samo o sobě dostačující ke zdůvodnění závěrů vztahujících se k jakémukoli potenciálnímu léčebnému účinku.

- b) Jestliže má být přípravek obvykle podáván současně s dalšími léčivými přípravky, uvedou se údaje o zkouškách s kombinovaným podáním provedených za účelem prokázání možné změny farmakologického účinku.

Musí být prostudovány farmakodynamické interakce mezi účinnou látkou a jinými léčivými přípravky nebo 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 provádějí jako „kontrolovaná klinická hodnocení“ a, pokud možno, randomizovaně a případně proti placebu a proti zavedenému léčivému 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 tedy vhodnější porovnávat účinnost nového léčivého přípravku s účinností zavedeného léčivého přípravku s prokázanou léčebnou hodnotou spíše než s účinkem placeba.

- (1) Pokud je to možné, a zejména při hodnoceních, při kterých nemůže být účinek přípravku objektivně měřen, musí být podniknuty kroky k vyloučení zkreslení, včetně způsobů randomizace a zaslepení.
- (2) 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 ve změny dávky nebo potřebu současného podávání dalších léčivých 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 léčivého 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 tyto zprávy.

5.2.6 Zprávy o poregistrační zkušenosti

Pokud je již léčivý přípravek registrován ve třetích zemích, uvedou se informace týkající se nežádoucích účinků daného léčivého přípravku a léčivých přípravků obsahujících stejnou účinnou látku či účinné látky, pokud možno ve vztahu k vyšší spotřebě.

5.2.7 Formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech

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

ČÁST II

ZVLÁŠTNÍ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE A POŽADAVKY

Některé léčivé přípravky vykazují natolik zvláštní vlastnosti, že je třeba veškeré požadavky na dokumentaci k žádosti o registraci stanovené v části I této přílohy přizpůsobit. Aby bylo přihlédnuto k těmto zvláštním situacím, musí žadatelé dodržovat odpovídající přizpůsobenou formu dokumentace.

1. DOBŘE ZAVEDENÉ LÉČEBNÉ POUŽITÍ

Pro léčivé přípravky, jejichž účinná látka či účinné látky mají ‚dobře zavedené léčebné použití‘ s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti podle čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu ii) 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 zvláštními pravidly:

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

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

Proto mohou být pro prokázání ‚dobře zavedeného léčebného použití‘ různých látek nezbytná různá časová období. V každém případě však doba požadovaná pro prokázání ‚dobře zavedeného léčebného použití‘ složky léčivého přípravku nesmí být kratší než deset let od prvního systematického a dokumentovaného použití dané látky jako léčivého přípravku ve Společenství;

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

2. V ZÁSADĚ PODOBNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

- a) Žádosti založené na čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu i) (v zásadě podobné přípravky) musí obsahovat údaje popsané v modulech 1, 2 a 3 části I této přílohy za předpokladu, že žadatel obdržel souhlas k odkazu na obsah modulů 4 a 5 od držitele původní registrace.
- b) Žádosti založené na čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu iii) (v zásadě podobné přípravky, tj. generika) musí obsahovat údaje popsané v modulech 1, 2 a 3 části I této přílohy společně s údaji prokazujícími biodostupnost a bioekvivalenci s původním léčivým přípravkem za předpokladu, že původní léčivý přípravek není biologickým léčivým přípravkem (viz část II, 4 Podobné biologické léčivé přípravky).

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

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

3. DOPLŇJÍCÍ ÚDAJE POŽADOVANÉ VE ZVLÁŠTNÍCH SITUACÍCH

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

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

4. PODOBNÉ BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Ustanovení čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu iii) nejsou v případě biologických léčivých přípravků dostatečná. Pokud údaje požadované v případě přípravků v zásadě podobných (generik) neumožňují důkaz podobné povahy dvou biologických léčivých přípravků, musí být předloženy doplňující údaje, zejména toxikologický a klinický profil.

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

- údaje, které mají být předloženy, nesmějí být omezeny na moduly 1, 2 a 3 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplněné údaji o bioekvivalenci a biologické dostupnosti. Druh a množství doplňujících údajů (tj. toxikologických a dalších neklinických a vhodných klinických údajů) se stanoví případ od případu podle příslušných vědeckých pokynů;
- z důvodu rozmanitosti biologických léčivých přípravků musí být příslušnými orgány definována potřeba určitých studií, které jsou předpokládány v modulech 4 a 5, s přihlédnutím ke zvláštním vlastnostem každého jednotlivého léčivého přípravku.

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

5. LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY S FIXNÍ KOMBINACÍ

Žádosti založené na čl. 10 odst. 1 písm. b) se týkají nových léčivých přípravků, které sestávají alespoň ze dvou účinných látek, jež nebyly dříve registrovány jako léčivý přípravek s fixní kombinací.

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

6. DOKUMENTACE PŘEDKLÁDANÁ S ŽÁDOSTMI ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Pokud, jak stanovuje článek 22, může žadatel prokázat, že není schopen poskytnout úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti za běžných podmínek použití, protože

- indikace, pro něž je daný léčivý 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 zvláštními podmínkami.

Tyto podmínky mohou zahrnovat následující:

- žadatel ukončí ve lhůtě určené příslušným orgánem vymezený program studií, jehož výsledky vytvoří základ pro přehodnocení profilu prospěšnost/riziko,
- daný léčivý 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 léčivý přípravek jsou zatím v určitých vymezených ohledech nedostatečné.

7. KOMBINOVANÉ ŽÁDOSTI O REGISTRACI

Kombinovanými žádostmi o registraci se rozumějí žádosti o registraci předkládané s dokumentací, jejíž modul 4 a/nebo 5 sestává z kombinace zpráv o omezených neklinických a/nebo klinických studiích provedených žadatelem a z bibliografických odkazů. Všechny ostatní moduly jsou v souladu se strukturou popsanou v části I této přílohy. Příslušný orgán rozhodne případ od případu, je-li navržený formát předložený žadatelem přijatelný.

ČÁST III

ZVLÁŠTNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

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

1. BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

1.1 Léčivé přípravky pocházející z plazmy

U léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy mohou být odchýlně od ustanovení modulu 3 požadavky na dokumentaci k výchozím materiálům získaným z lidské krve či plazmy uvedené v „Informacích týkajících se výchozích materiálů a surovin“ nahrazeny základním dokumentem o plazmě (plasma master file), který má 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 a/nebo surovina pro výrobu subfrakcí či mezioperačních frakcí, složek pomocných látek a účinné látky či účinných látek, které jsou součástí léčivých přípravků nebo zdravotnických prostředků uvedených ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2000/70/ES ze dne 16. listopadu 2000, kterou se mění směrnice Rady 93/42/EHS s ohledem na zdravotnické prostředky obsahující stabilní deriváty z lidské krve nebo lidské plazmy ⁽¹⁾;
- každé středisko nebo 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 příslušnému orgánu. Není-li žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci totožný s držitelem základního dokumentu o plazmě, musí být základní dokument o plazmě zpřístupněn žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci, aby jej mohl předložit příslušnému orgánu. V každém případě je odpovědný žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci;
- příslušný orgán, který hodnotí registraci, 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

V souladu s ustanoveními článku 109, ve znění směrnice 2002/98/ES, který odkazuje na požadavky pro dárce a zkoušení odběrů, musí základní dokument o plazmě obsahovat informace o plazmě použité jako výchozí materiál nebo surovina, a to zejména:

(1) Původ plazmy

- (i) informace o střediscích nebo zařízeních, v nichž se provádí odběr krve/plazmy, včetně inspekci a schválení a epidemiologických údajů o infekcích přenosných krví;
- (ii) informace o střediscích nebo zařízeních, v nichž se provádí zkoušení odběrů a směsí plazmy, včetně informací o inspekci a schválení;
- (iii) kritéria pro výběr a vyloučení dárců krve/plazmy;
- (iv) 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

- (i) soulad s monografiemi Evropského lékopisu;
 - (ii) 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;
 - (iii) technické charakteristiky vaků pro odběr krve a plazmy, včetně informací o použitých antikoagulačních roztocích;
 - (iv) podmínky skladování a přepravy plazmy;
 - (v) postupy pro karanténní sklad a/nebo dobu karantény;
 - (vi) charakterizace směsí plazmy.
- (3) Systém zavedený mezi výrobcem léčivého přípravku pocházejícího z plazmy a/nebo jednotkou, která zpracovává či frakcionuje plazmu, na jedné straně a středisky nebo zařízeními, které odebírají a zkoušejí krev/plazmu, na druhé straně, definující podmínky jejich spolupráce a schválené specifikace.

Dále musí základní dokument o plazmě obsahovat seznam léčivých přípravků, pro které platí, ať jsou již registrované nebo jsou v registračním řízení, včetně léčivých přípravků uvedených ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES týkající se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků.

c) Hodnocení a certifikace

- U dosud neregistrovaných léčivých přípravků předloží žadatel o registraci příslušnému orgánu úplnou dokumentaci s příloženým odděleným základním dokumentem o plazmě, pokud již takový 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 postupem stanoveným nařízením Komise (ES) č. 542/95 ⁽¹²⁾ týkajícím se posuzování změn registrace spadající do oblasti působnosti nařízení Rady (EHS) č. 2309/93 ze dne 22. července 1993, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky a zřizuje se Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků ⁽¹³⁾. Podmínky pro hodnocení těchto změn jsou stanoveny nařízením (ES) č. 1085/2003.
- Ve druhém stupni k ustanovením uvedeným v první až čtvrté odrážce přihlédne příslušný orgán, který udělí nebo udělil registraci, k certifikátu, obnovenému certifikátu nebo změně základního dokumentu o plazmě pro daný léčivý přípravek nebo dané léčivé přípravky.
- Odchylně od ustanovení druhé odrážky tohoto bodu (hodnocení a certifikace) v případech, kdy se základní dokument o plazmě týká pouze léčivých přípravků pocházejících z krve či plazmy, jejichž registrace je omezena na jeden členský stát, vědecké a technické hodnocení daného základního dokumentu o plazmě provede vnitrostátní příslušný orgán daného členského státu.

1.2 Vakcíny

U humánních vakcín, je-li využit systém základního dokumentu o antigenu vakcíny (*vaccine antigen master file*), se odchylně od ustanovení pro účinnou látku či účinné 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 účinnou 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 účinných látek, jež jsou součástí tohoto léčivého přípravku. Samostatná část může být společná pro jednu nebo více monovalentních a/nebo kombinovaných vakcín předložených tímtož žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci;
- vakcína může obsahovat jeden nebo více odlišných antigenů vakcíny. Vakcína má tolik účinných látek, kolik je v ní obsažených antigenů vakcíny;
- 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 (Účinná látka) modulu 3 pro údaje o jakosti, jak je popsáno v části I této přílohy:

Účinná látka

1. Obecné informace, včetně souladu s příslušnou monografií či monografiemi Evropského lékopisu.
2. Informace o výrobě účinné látky: zde musí být zahrnut výrobní proces, informace o výchozích materiálech a surovinách, zvláštní opatření pro hodnocení bezpečnosti vůči TSE a cizím agens a dále výrobní zařízení a vybavení.

3. Charakterizace účinné látky.
4. Kontrola jakosti účinné látky.
5. Referenční standardy a materiály.
6. Vnitřní obal účinné látky a systém jeho uzavření.
7. Stabilita účinné látky.

c) Hodnocení a certifikace

- U nových vakcín, které obsahují nový antigen vakcíny, předloží žadatel příslušnému orgánu 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 nařízením Komise (ES) č. 1085/2003. 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 se základní dokument o antigenu vakcíny 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, provede vědecké a technické hodnocení daného základního dokumentu o antigenu vakcíny a jeho následné změny příslušný vnitrostátní orgán, který udělil registraci.
- Ve druhém stupni k ustanovením uvedeným v první až čtvrté odrážce přihlédne příslušný orgán, který udělí nebo udělil registraci, k certifikátu, obnovenému certifikátu nebo změně základního dokumentu o antigenu vakcíny pro daný léčivý přípravek nebo dané léčivé přípravky.

2. RADIOFARMAKA A PREKURZORY

2.1 **Radiofarmaka**

Pro účely této kapitoly se s žádostmi založenými na čl. 6 odst. 2 a článku 9 předloží úplná dokumentace, která musí obsahovat následující zvláštní podrobnosti:

Modul 3

- a) V souvislosti s kitem pro radiofarmaka, který má být značený radioizotopy po dodání výrobcem, se považuje za účinnou 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 léčivý přípravek. Nezbytné specifikace radionuklidu se případně popíší podle obecné nebo zvláštní 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 účinné látky jak mateřský, tak dceřinný radionuklid.
- 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 účinných látek vyjadřován hmotností účinných částí, platí pouze pro kity pro radiofarmaka. Pro radionuklidy se vyjadřuje radioaktivita v jednotkách becquerel k danému údaji a případně času s odkazem na časové pásmo. Uvede se typ záření.
- h) U kitů musí specifikace konečného přípravku obsahovat zkoušky účinku přípravků po radioaktivním značení. Musí být zahrnuty vhodné kontroly radiochemické a radionuklidové čistoty radioaktivně značené sloučeniny. Musí být uveden a stanoven obsah jakéhokoli 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 proto musí zohlednit požadavky na léčivé přípravky a aspekty radiační dozimetrie. 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 přicházejí v úvahu, v opačném případě se toto odůvodní v klinických souhrnech.

2.2 Prekurzory radiofarmak pro účely radioaktivního značení

Ve zvláštním 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 je také nezbytné předložit příslušné informace týkající se bezpečnosti při práci, tj. expozice/vystavení radiaci nemocničního personálu a životního prostředí.

Zejména se předloží následující informace, pokud je to možné:

Modul 3

Ustanovení modulu 3 platí, jsou-li uplatnitelná, při registraci prekurzoru radiofarmak tak, jak je definováno výše [písmena a) až i)].

Modul 4

Pokud jde o toxicitu po jedné dávce a po opakovaných dávkách, předloží se výsledky studií provedených v souladu s ustanoveními týkajícími se správné laboratorní praxe stanovenými směrnicemi Rady 87/18/EHS a 88/320/EHS, pokud není odůvodněn jiný postup.

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

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

Modul 5

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

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

3. HOMEOPATICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Tento oddíl stanoví zvláštní ustanovení pro použití modulu 3 a 4 pro homeopatické léčivé přípravky, jak jsou definovány v čl. 1 odst. 5.

Modul 3

Ustanovení modulu 3 se použijí pro dokumenty předložené podle článku 15 při zjednodušeném postupu povolování homeopatických léčivých přípravků uvedených v čl. 14 odst. 1, stejně jako na dokumenty pro registraci jiných homeopatických léčivých přípravků uvedených v čl. 16 odst. 1 s následujícími modifikacemi.

a) Názvosloví

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

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 léčivého 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 léčivého přípravku. Je-li to možné, požaduje se začlenění stanovení obsahu, pokud jsou přítomné toxické látky a pokud nelze jakost kontrolovat v konečném ředění z důvodu jeho vysokého stupně. Každý krok výrobního procesu od výchozích materiálů po konečné ředění, které je zpracováno do konečného léčivého 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, úředním lékopisu členského státu.

c) Kontrolní zkoušky konečného léčivého přípravku

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

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

d) Zkoušky stability

Musí být doložena stabilita konečného léčivého přípravku. Údaje o stabilitě homeopatických základních látek jsou obecně přenosné pro ředění/triturace z nich získané. Pokud není možná identifikace nebo stanovení obsahu účinné 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 povolování homeopatických léčivých přípravků uvedených v čl. 14 odst. 1 s následujícím upřesněním.

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

4. ROSTLINNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Se žádostmi pro rostlinné léčivé přípravky se předloží úplná dokumentace, v níž musí být zahrnuty následující zvláštní podrobnosti.

Modul 3

Při registraci rostlinného léčivého přípravku se použijí ustanovení modulu 3, včetně souladu s monografií či monografiemi Evropského lékopisu. Vezme se v úvahu stav vědeckých znalostí v době, kdy je žádost předložena.

Zváží se následující aspekty zvláštní pro rostlinné léčivé přípravky:

(1) Rostlinné látky a rostlinné přípravky

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2) Rostlinné léčivé přípravky

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

5. LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ

— V případě léčivého přípravku pro vzácná onemocnění ve smyslu nařízení (ES) č. 141/2000 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 léčivého přípravku pro vzácná onemocnění.

— Pokud se žadatel o registraci léčivého přípravku pro vzácná onemocnění odvolává na ustanovení čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu ii) a části II bodu 1 této přílohy (dobře zavedené léčebné použití), systematické a dokumentované použití dané látky se může výjimečně odkázat na použití této látky podle ustanovení článku 5 této směrnice.

ČÁST IV

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO MODERNÍ TERAPII

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

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

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

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

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

1.1 Rozmanitost léčivých přípravků pro genovou terapii

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

Vektor je předem připravený a skladovaný před svým přenosem do hostitelských buněk.

Buňky jsou získány předem a mohou být zpracovány jako buněčná banka (sbírka bank nebo banky ustavené z primárních buněk) s omezenou životaschopností.

Buňky geneticky modifikované vektorem představují účinnou látku.

Za účelem získat konečný přípravek mohou být provedeny doplňující kroky. Takový léčivý přípravek je v podstatě určen k podání určitému počtu pacientů.

b) Léčivé přípravky pro genovou terapii využívající autologní lidské buňky

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

Za účelem získat konečný léčivý přípravek mohou být provedeny doplňující kroky.

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

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

Účinnou látkou je šarže předem připraveného vektoru.

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

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

1.2 Zvláštní požadavky týkající se modulu 3

Léčivé přípravky pro genovou terapii zahrnují

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

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

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

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto bodům:

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

U léčivých přípravků, které využívají mikroorganismů jako bakterií nebo virů k usnadnění genového přenosu (biologický genový přenos), se předloží údaje o patogenitě rodičovského kmene a o jeho tropismu pro zvláštní typy tkání a buněk, stejně jako o interakci v závislosti na buněčném cyklu.

U léčivých přípravků, které využívají nebiologické prostředky k usnadnění genového přenosu, se uvedou fyzikálně-chemické vlastnosti složek jednotlivě a v kombinaci.

- c) Zásady pro vytvoření a charakterizaci systémů buněčné banky a systému jednotné inokulace se případně použijí na léčivé přípravky pro genovou terapii.
- d) Uvede se zdroj hostitelských buněk pro rekombinantní vektor.

Doloží se charakterizace lidského zdroje, jako je pohlaví, věk, výsledky mikrobiologického a virového zkoušení, vylučovací kritéria a země původu.

Pro buňky živočišného původu se uvedou podrobné informace k následujícím bodům:

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

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

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

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

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

Zvláštní požadavky pro léčivé přípravky pro buněčnou terapii týkající se modulu 3

Léčivé přípravky pro somato-buněčnou terapii zahrnují:

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

Celý výrobní proces od odběru buněk pacientovi (autologní situace) až k opětovnému injekčnímu podání pacientovi se považuje za jeden samostatný postup.

Jako u jiných léčivých přípravků lze rozlišit tři prvky výrobního procesu:

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

a) Obecné informace o účinné látce či účinných látkách

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

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

- b) Informace týkající se výchozích materiálů pro účinnou látku či účinné látky.

1. Lidské somatické buňky

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

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

(1) Orgány, tkáně, tělní tekutiny a buňky lidského původu

Doloží se charakterizace lidského zdroje, jako je věk, pohlaví, mikrobiologický stav, vylučovací kritéria a země původu.

Doloží se popis vzorkování, včetně míst odběru, typu tkáně, operačního procesu, sběru, přepravy, skladování a sledovatelnosti, stejně jako kontrol provedených v průběhu vzorkování.

(2) Systémy buněčných bank

Pro přípravu a kontrolu jakosti systémů buněčných bank se použijí příslušné požadavky uvedené v části I. Jde o zásadní otázku pro allogenní nebo xenogenní buňky.

(3) Pomocné materiály nebo pomocné zdravotnické prostředky

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

2. Živočišné somatické buňky (xenogenní)

Uvedou se podrobné informace týkající se následujících bodů:

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

a) Informace o výrobním procesu účinné látky či účinných látek a konečného přípravku

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

b) Charakterizace účinné látky či účinných látek

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

c) Farmaceutický vývoj konečného léčivého přípravku

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

d) Sledovatelnost

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

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

3.1 **Modul 4**

U léčivých přípravků pro genovou a somato-buněčnou terapii lze připustit, že obvyklé požadavky uvedené v modulu 4 pro neklinické zkoušení léčivých přípravků nemusí být vždy vhodné z důvodu jedinečné a rozmanité struktury a biologických vlastností daných přípravků, včetně vysokého stupně druhové specifity, předmětu specifity, imunologických bariér a rozdílů v pleiotropních reakcích.

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

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

3.2 **Modul 5**

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

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

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

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

3.2.1 Studie farmakologie a účinnosti u lidí

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

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

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

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

3.2.2 Bezpečnost

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

Určité přípravky pro moderní genovou terapii a pro somato-buněčnou terapii (např. terapii xenogenními buňkami a určitými přípravky pro genový přenos) mohou obsahovat částice schopné replikace a/nebo infekční agens. Je možné, že pacient bude muset být monitorován s ohledem na rozvoj možných infekcí a/nebo jejich patologické následky během předregistračních a/nebo poregistračních fází; je možné, že tento dozor bude muset být rozšířen na blízké kontakty pacienta, včetně zdravotnických pracovníků.

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

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

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

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

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

4. ZVLÁŠTNÍ PROHLÁŠENÍ K LÉČIVÝM PŘÍPRAVKŮM PRO XENOTRANSPLANTACE

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

Zvláštní důraz se klade na výchozí materiály.

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

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

(¹) Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků.

(²) Úř. věst. L 193, 17.7.1991, s. 30.

(³) Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.

(⁴) Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 29.

(⁵) Úř. věst. L 145, 11.6.1988, s. 35.

(⁶) Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 1.

(⁷) Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 24.

(⁸) Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1.

(⁹) Úř. věst. L 11, 14.1.1978, s. 18.

(¹⁰) Úř. věst. L 237, 10.9.1994, s. 13.

(¹¹) Úř. věst. L 313, 13.12.2000, s. 22.

(¹²) Úř. věst. L 55, 11.3.1995, s. 15.

(¹³) Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 1.“
