EVROPSKÁ
KOMISE

V Bruselu dne 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

PŘÍLOHY

návrhu SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY

o kodexu Unie týkajícím se humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/83/ES a směrnice 2009/35/ES

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

PŘÍLOHA I

INFORMACE UVEDENÉ V ŽÁDOSTI

1) Jméno nebo firma a adresa nebo sídlo žadatele a případně výrobce.

2) Název léčivého přípravku.

3) Kvalitativní a kvantitativní údaje o všech složkách léčivého přípravku s uvedením jeho mezinárodního nechráněného názvu (INN) doporučeného Světovou zdravotnickou organizací, pokud INN pro léčivý přípravek existuje, nebo s uvedením chemického názvu.

4) Hodnocení rizik pro životní prostředí v souladu s požadavky stanovenými v článcích 22 a 23.

5) U humánních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy nebo z nich sestávají, hodnocení rizik pro životní prostředí, které identifikuje a charakterizuje možná rizika pro lidské zdraví, zvířata a životní prostředí. Hodnocení se provede v souladu s prvky popsanými v článku 8 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] a požadavky přílohy II této směrnice na základě zásad stanovených v příloze II směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES[1] s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků.

6) Popis způsobu výroby.

7) Léčebné indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky.

8) Dávkování, léková forma, způsob a cesta podání a předpokládaná doba použitelnosti.

9) Důvody pro jakákoliv preventivní a bezpečnostní opatření, která je třeba přijmout při uchovávání léčivého přípravku, jeho podávání pacientům a při likvidaci odpadu, společně s uvedením možných rizik, která léčivý přípravek představuje pro životní prostředí.

10) Popis kontrolních metod použitých výrobcem.

11) Písemné potvrzení, že výrobce léčivého přípravku ověřil prostřednictvím auditů, že výrobce účinné látky dodržuje zásady správné výrobní praxe v souladu s článkem 160. Toto písemné potvrzení musí obsahovat odkaz na datum provedení auditu a prohlášení, že výsledek auditu potvrzuje, že výroba je v souladu se zásadami správné výrobní praxe.

12) Výsledky:

    a) farmaceutických zkoušek (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické);

    b) předklinických zkoušek (toxikologické a farmakologické);

    c) klinických hodnocení.

13) V příslušných případech důkazy z jiných zdrojů klinických údajů (neintervenční klinické studie, registry).

14) Souhrn žadatelova farmakovigilančního systému, jehož součástí je:

[1] Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ze dne 12. března 2001 o záměrném uvolňování geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí a o zrušení směrnice Rady 90/220/EHS – prohlášení Komise (Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1).

a) důkaz, že žadatel má k dispozici kvalifikovanou osobu odpovědnou za farmakovigilanci;

b) členské státy, v nichž tato kvalifikovaná osoba má bydliště a plní své úkoly;

c) kontaktní údaje této kvalifikované osoby;

d) prohlášení podepsané žadatelem o tom, že má nezbytné prostředky pro plnění úkolů a odpovědností uvedených v kapitole VI;

e) odkaz na místo, kde je uchováván základní dokument farmakovigilančního systému pro dotyčný léčivý přípravek.

15) Plán řízení rizik popisující systém řízení rizik, který žadatel pro dotčený léčivý přípravek zavede, spolu s jeho souhrnem.

16) Prohlášení potvrzující, že klinická hodnocení provedená mimo Evropskou unii splňují etické požadavky nařízení (EU) č. 536/2014.

17) Souhrn údajů o přípravku v souladu s článkem 62, vzor vnějšího obalu obsahujícího údaje stanovené v příloze IV a vnitřního obalu léčivého přípravku obsahujícího údaje stanovené v článku 66 a příbalovou informaci v souladu s článkem 64.

18) Doklad o tom, že výrobce má ve své vlastní zemi povolení k výrobě léčivých přípravků.

19) Kopie těchto dokladů:

a) všech rozhodnutí o registraci příslušného léčivého přípravku získaných v jiném členském státě nebo ve třetí zemi, souhrn bezpečnostních údajů, včetně údajů obsažených v pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti, jsou-li k dispozici, a v hlášeních podezření na nežádoucí účinky, společně se seznamem členských států, v nichž je žádost o registraci podaná v souladu s touto směrnicí posuzována;

b) souhrnu údajů o přípravku navrženého žadatelem v souladu s článkem 62 nebo schváleného příslušnými orgány členského státu v souladu s článkem 43 a příbalové informace navržené v souladu s článkem 64 nebo schválené příslušnými orgány dotyčného členského státu v souladu s článkem 76;

c) podrobnosti o jakémkoli rozhodnutí o zamítnutí registrace v Unii nebo ve třetí zemi a důvody pro takové rozhodnutí.

20) Kopie všech stanovení léčivého přípravku jako léčivého přípravku pro vzácná onemocnění podle definice v článku 63 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] společně s kopií odpovídajícího stanoviska agentury.

21) Pokud se žádost týká antimikrobiálního léčivého přípravku, musí žádost rovněž obsahovat:

a) plán dohledu nad antimikrobiálními látkami, který obsahuje zejména:

i) informace o opatřeních ke zmírnění rizik s cílem omezit rozvoj antimikrobiální rezistence v souvislosti s používáním, předepisováním a podáváním léčivého přípravku;

ii) informace o tom, jak držitel rozhodnutí o registraci hodlá sledovat rezistenci vůči antimikrobiálnímu léčivému přípravku a hlásit ji příslušnému orgánu;

b) popis zvláštních požadavků na informace uvedených v článku 58;

c) podrobnosti o velikosti balení, které musí odpovídat obvyklému dávkování a době trvání léčby.

22) Pokud se žádost týká registrace radionuklidového generátoru, musí kromě požadavků stanovených v článcích 6 a 9 obsahovat rovněž:

a) obecný popis systému společně s podrobným popisem složek systému, které mohou ovlivnit složení nebo jakost přípravku s dceřiným radionuklidem, a

b) kvalitativní a kvantitativní údaje o eluátu nebo sublimátu.

23) Osvědčení o správné výrobní praxi.

PŘÍLOHA II

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

OBSAH

Úvod a obecné zásady

Část I: Standardizované požadavky na registrační dokumentaci

1. Modul 1: Správní informace

1.1. Obsah

1.2. Formulář žádosti

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

1.3.1. Souhrn údajů o přípravku

1.3.2. Označení na obalu a příbalová informace

1.3.3. Návrhy obalů a vzorky

1.3.4. Souhrny údajů o přípravku již schválené v členských státech

1.4. Informace o odbornících

1.5. Zvláštní požadavky pro různé typy žádostí

1.6. Hodnocení rizik pro životní prostředí

2. Modul 2: Souhrny

2.1. Celkový obsah

2.2. Úvod

2.3. Celkový souhrn o jakosti

2.4. Neklinický přehled

2.5. Klinický přehled

2.6. Neklinický souhrn

2.7. Klinický souhrn

3. Modul 3: Chemické, farmaceutické a biologické informace o léčivých přípravcích obsahujících chemické a/nebo biologické účinné látky

3.1. Formát a úprava

3.2. Obsah: základní zásady a požadavky

3.2.1. Účinná látka či účinné látky

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

3.2.1.2. Výrobní proces účinné látky či účinných látek

3.2.1.3. Charakterizace účinné látky či účinných látek

3.2.1.4. Kontrola účinné látky či účinných látek

3.2.1.5. Referenční standardy nebo materiály

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

Část II: Zvláštní registrační dokumentace a požadavky
1. Dobře zavedené léčebné použití
2 V zásadě podobné léčivé přípravky
3. Doplňující údaje požadované ve zvláštních situacích
4. Podobné biologické léčivé přípravky

5. Léčivé přípravky s fixní kombinací
6. Dokumentace předkládaná s žádostmi za výjimečných okolností
7. Kombinované žádosti o registraci

Část III: Zvláštní léčivé přípravky
1. Biologické léčivé přípravky
1.1. Léčivé přípravky pocházející z plazmy
1.2. Vakcíny
2. Radiofarmaka a prekurzory
2.1. Radiofarmaka
2.2. Prekurzory radiofarmak pro účely radioaktivního značení
3. Homeopatické léčivé přípravky
4. Rostlinné léčivé přípravky
5. Léčivé přípravky pro vzácná onemocnění

Část IV: Léčivé přípravky pro moderní terapii
1. Úvod
2. Definice
2.1. Léčivý přípravek pro genovou terapii
2.2. Léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii
3. Zvláštní požadavky týkající se modulu 3
3.1. Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii
3.2. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii
3.2.1. Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály
3.2.1.1. Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující sekvenci/sekvence rekombinantní nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaný mikroorganismus/mikroorganismy nebo virus/viry
3.2.1.2. Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující geneticky modifikované buňky
3.2.2. Zvláštní požadavky
3.3. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství
3.3.1. Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály
3.3.2. Zvláštní požadavky
3.3.2.1. Výchozí materiály
3.3.2.2. Výrobní proces
3.3.2.3. Charakterizace a strategie kontroly
3.3.2.4. Pomocné látky
3.3.2.5. Vývojové studie

3.3.2.6. Referenční materiály

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

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

3.4.2. Kombinované léčivé přípravky pro moderní terapii podle čl. 2 odst. 1 písm. d) nařízení (ES) č. 1394/2007

4. Zvláštní požadavky týkající se modulu 4

4.1. Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii

4.2. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

4.2.1. Farmakologie

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toxikologie

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

4.3.1. Farmakologie

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toxikologie

5. Zvláštní požadavky týkající se modulu 5

5.1. Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii

5.2. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

5.2.1. Farmakokinetické studie u lidí

5.2.2. Farmakodynamické studie u lidí

5.2.3. Studie bezpečnosti

5.3. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii

5.3.1. Léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definované aktivní molekuly/molekul

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

5.3.3. Studie bezpečnosti

5.4. Zvláštní požadavky na přípravky tkáňového inženýrství

5.4.1. Farmakokinetické studie

5.4.2. Farmakodynamické studie

5.4.3. Studie bezpečnosti

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([2]) (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 (EMEA), 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([3]), 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 jakékoliv neúplné nebo přerušené farmakologicko-toxikologické zkoušce nebo klinickém hodnocení, které se týkají

[2] Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registrace humánních léčivých přípravků.
[3] Úř. věst. L 193, 17.7.1991, s. 30.

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([4]). 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 směrnicích 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([5]) a 88/320/EHS o inspekci a ověřování správné laboratorní praxe (GLP)([6]).

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([7]) a (ES) č. 1085/2003([8]) 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).

[4] Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.
[5] Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 29.
[6] Úř. věst. L 145, 11.6.1988, s. 35.
[7] Viz strana 1 v tomto čísle Úředního věstníku.
[8] Viz strana 1 v tomto čísle Úředního věstníku.

– 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 sytému 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([9]).

Informace týkající se rizika pro životní prostředí se uvedou jako dodatek 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,

– zprávu o hodnocení rizika pro životní prostředí (ERA) připravenou na základě informací uvedených v příloze III a IV směrnice 2001/18/ES a v souladu s přílohou II směrnice 2001/18/ES,

– závěr vypracovaný s přihlédnutím k výše uvedeným informacím a k ERA, v němž je navržena vhodná strategie řízení rizik; tato strategie zahrnuje s

[9] Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1.

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: SOUHRNY

Cílem tohoto modulu je shrnout chemické, farmaceutické a biologické údaje, neklinické údaje a klinické údaje předložené v modulech 3, 4 a 5 registrační dokumentace a poskytnout zprávy/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 dodrženy 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

— *dodatky*

— 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 lékové 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 přikládané 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) Řídí-li se výrobek touto směrnicí v souladu s čl. 1 odst. 8 druhým pododstavcem nebo čl. 1 odst. 9 druhým pododstavcem nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745([10]), zahrnuje registrační dokumentace, jsou-li k dispozici, výsledky posouzení shody té části, kterou tvoří zdravotnický prostředek, s příslušnými obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost stanovenými v příloze I uvedeného nařízení, jež jsou obsaženy v EU prohlášení o shodě vydaném výrobcem nebo v příslušném certifikátu vydaném oznámeným subjektem, kterým se výrobci umožňuje umístit na zdravotnický prostředek označení CE.

Jestliže dokumentace nezahrnuje výsledky posuzování shody uvedené v prvním pododstavci a jestliže se pro posuzování shody prostředku při jeho samostatném použití požaduje v souladu s nařízením (EU) 2017/745 zapojení oznámeného subjektu, požádá orgán žadatele o poskytnutí stanoviska ke shodě té části, kterou tvoří zdravotnický prostředek, s příslušnými obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost stanovenými

[10] Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 ze dne 5. dubna 2017 o zdravotnických prostředcích, změně směrnice 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 178/2002 a nařízení (ES) č. 1223/2009 a o zrušení směrnic Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS (Úř. věst. L 117, 5.5.2017, s. 1).

v příloze I uvedeného nařízení vydaného oznámeným subjektem jmenovaným v souladu s uvedeným nařízením pro příslušný typ prostředku.

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, pufry 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 použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být validováno.

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

U 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 meziproduktů a validace procesu a/nebo hodnotící studie.

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

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 jakýmikoliv 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([11]), a/nebo směrnice Evropského parlamentu a Rady 94/36/ES ze dne 30. června 1994 o barvivech pro použití v potravinách([12]).

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.

[11] Úř. věst. L 11, 14.1.1978, s. 18.
[12] Úř. věst. L 237, 10.9.1994, s. 13.

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 vlastnosti 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 meziproduktu 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 vyrobení ± 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 popíšou 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 (neklinické)

    — 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 prováděný 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. četná 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 doporučené 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 časné tumorigenní účinky.

e) Reprodukční a vývojová toxicita

Prostudování možného poškození samčí nebo samičí reprodukční funkce, stejně jako škodlivých účinků na potomstvo se musí provést vhodnými zkouškami.

Tyto zkoušky zahrnují studie účinku na reprodukční funkci dospělých samců nebo samic, studie toxických a teratogenních účinků ve všech stadiích vývoje od početí po pohlavní zralost, stejně jako latentních účinků, byl-li hodnocený léčivý přípravek podáván březí samici.

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 druzích 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 současně dostupných testovacích systémů (test na morčatech nebo test na místních lymfatických uzlinách).

5. MODUL 5: ZPRÁVY O KLINICKÝCH STUDIÍCH

5.1. Formát a úprava

Modul 5 má tuto obecnou strukturu:

— obsah zpráv o klinických studiích

— tabulkový výčet klinických studií

— zprávy o klinických studiích

  — *zprávy o biofarmaceutických studiích*

    — zprávy o studiích biologické dostupnosti

    — zprávy o studiích srovnávací 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 známé před zahájením klinického hodnocení,

včetně chemických, farmaceutických a biologických údajů, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajů u zvířat a výsledků dřívějších klinických hodnocení s dostatečnými údaji pro odůvodnění povahy, rozsahu a trvání navrženého hodnocení; 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 dvou 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 dvou 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 musí držitel rozhodnutí o registraci 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 koordinujícím (hlavním) zkoušejícím.

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 jakékoliv změně farmakologického účinku po opakovaném podání a také se stanoví dlouhodobé dávkování.

5.2.1. *Zprávy o biofarmaceutických studiích*

Předloží se zprávy o studiích 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 výši spotřeby.

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 ohlasem ve zveřejněné vědecké literatuře) a

— koherence 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 známé 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. DOPLŇUJÍCÍ 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 bodě 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 stanoví 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 smí 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 odchylně 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/ES s ohledem na zdravotnické prostředky obsahující stabilní deriváty z lidské krve nebo lidské plazmy([13]),

— každé středisko nebo zařízení pro frakcionaci/zpracování lidské plazmy připraví a udržuje aktualizovaný soubor příslušných podrobných informací uvedených v základním dokumentu o plazmě,

[13] Úř. věst. L 313, 13.12.2000, s. 22.

— 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 za daný léčivý přípravek 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 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 inspekcí 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 inspekcích 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 v článku 2 směrnice 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 přiloženým 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([14]) 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([15]). 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 tímtéž žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci,

[14] Úř. věst. L 55, 11.3.1995, s. 15.
[15] Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 1.

— 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. Vydaný 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 popíšou 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 dceřiný 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 dceřiného 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 jakéhokoliv materiálu podstatného pro radioaktivní značení.

i) Uvede se informace o stabilitě u radionuklidových generátorů, kitů pro radionuklidy a radioaktivně značených přípravků. Doloží se stabilita radiofarmak ve vícedávkových lahvičkách během používání.

Modul 4

Vezme se v úvahu, že toxicita může být spojena s radiační dávkou. V diagnostice jde o následek použití radiofarmak; při léčbě jde o žádoucí

vlastnost. Hodnocení bezpečnosti a účinnosti radiofarmak 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 prekurzoru samotného nejsou považovány ve zvláštním případě prekurzoru radiofarmak určeného výhradně pro účely radioaktivního značení za relevantní.

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

3. HOMEOPATICKÉ 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 popsaný 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 léčivé látky kvůli vysokému stupni 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 chybějící informace musí být odůvodněna, např. musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti, přestože některé studie chybí.

4. ROSTLINNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

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 přihlédne 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 může výjimečně odkázat na použití této látky podle ustanovení článku 5 této směrnice.

ČÁST IV

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO MODERNÍ TERAPII

1. ÚVOD

Žádosti o registraci léčivých přípravků pro moderní terapii definovaných v čl. 2 odst. 1 písm. a) nařízení (ES) č. 1394/2007 musí být v souladu s požadavky na formát (moduly 1, 2, 3, 4 a 5) popsanými v části I této přílohy.

Použijí se technické požadavky pro moduly 3, 4 a 5 na biologické léčivé přípravky podle popisu v části I této přílohy. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro moderní terapii popsané v oddílech 3, 4 a 5 této části vysvětlují, jak se požadavky v části I vztahují na léčivé přípravky pro moderní terapii. Kromě toho byly ve vhodných případech a s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků pro moderní terapii stanoveny doplňkové požadavky.

Vzhledem ke specifické povaze léčivých přípravků pro moderní terapii je možné stanovit úroveň kvality a neklinické i klinické údaje, které mají být uvedeny v žádosti o registraci, na základě analýzy rizik a v souladu s vědeckými pokyny týkajícími se jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků podle bodu 4 kapitoly „Úvod a obecné zásady“.

Analýza rizik se může vztahovat na celý vývoj. Zohledněny mohou být následující rizikové faktory: původ buněk (autologní, allogenní, xenogenní), schopnost proliferace a/nebo diferenciace a iniciace imunitní odpovědi, úroveň buněčné manipulace, kombinace buněk s bioaktivními molekulami nebo strukturálními materiály, charakter léčivých přípravků pro genovou terapii, míra schopnosti replikace u virů nebo mikroorganismů používaných *in vivo*, úroveň začlenění sekvencí nukleových kyselin nebo genů do genomu, dlouhodobé působení, riziko onkogenicity a způsob podání nebo použití.

Při analýze rizik mohou být rovněž zohledněny relevantní dostupné neklinické a klinické údaje nebo zkušenosti s jinými souvisejícími léčivými přípravky pro moderní terapii.

Případné odchylky od požadavků této přílohy musí být vědecky odůvodněny v modulu 2 dokumentace k žádosti. Výše uvedená analýza rizik musí být v případě použití rovněž uvedena a popsána v modulu 2. V tomto případě je nutné uvést použitou metodiku, charakter zjištěných rizik a důsledky plynoucí z přístupu založeného na analýze rizik pro program vývoje a hodnocení a je zapotřebí popsat případné odchylky od požadavků této přílohy vyplývající z analýzy rizik.

2. DEFINICE

Pro účely této přílohy se kromě definic uvedených v nařízení (ES) č. 1394/2007 použijí definice stanovené v oddílech 2.1 a 2.2.

2.1. **Léčivý přípravek pro genovou terapii**

Léčivým přípravkem pro genovou terapii se rozumí biologický léčivý přípravek, který má následující vlastnosti:

a) obsahuje účinnou látku, která obsahuje rekombinantní nukleovou kyselinu používanou u lidí nebo podávanou lidem k regulaci, reparaci, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence, nebo z takové rekombinantní nukleové kyseliny sestává;

b) jeho terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahuje, nebo na produkt genetické exprese této sekvence.

Léčivé přípravky pro genovou terapii nezahrnují vakcíny proti infekčním onemocněním.

2.2. **Léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii**

Léčivým přípravkem pro somatobuněčnou terapii se rozumí biologický léčivý přípravek, který má následující vlastnosti:

a) obsahuje buňky nebo tkáně, které byly předmětem zásadní manipulace, čímž došlo ke změně biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností relevantních pro zamýšlené klinické použití, nebo buňky nebo tkáně, které nejsou určeny k použití pro stejnou základní funkci (stejné základní funkce) u příjemce a dárce, nebo z takových buněk nebo tkání sestává;

b) je představen s tím, že má vlastnosti pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku v případě onemocnění na základě farmakologického, imunologického nebo metabolického působení svých buněk nebo tkání, nebo je za tímto účelem používán u lidí nebo podáván lidem.

Pro účely písmene a) se zejména manipulace uvedené v příloze I nařízení (ES) č. 1394/2007 nepovažují za zásadní manipulace.

3. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY TÝKAJÍCÍ SE MODULU 3

3.1. **Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii**

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

Systém sledovatelnosti musí být komplementární a slučitelný s požadavky stanovenými ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES([16]), pokud jde o lidské buňky a tkáně s výjimkou krevních buněk, a ve směrnici 2002/98/ES, pokud jde o lidské krevní buňky.

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

[16] Úř. věst. L 102, 7.4.2004, s. 48.

3.2.1. *Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály*

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

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

Účinná látka sestává ze sekvence/sekvencí nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaného mikroorganismu/mikroorganismů nebo viru/virů.

3.2.1.2. Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující geneticky modifikované buňky

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

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

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

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

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

3.2.2. *Zvláštní požadavky*

Kromě požadavků stanovených v oddílech 3.2.1 a 3.2.2 části I této přílohy se použijí následující požadavky:

a) Poskytnou se informace o všech výchozích materiálech použitých k výrobě účinné látky, včetně přípravků nezbytných pro genetickou modifikaci lidských nebo zvířecích buněk a podle potřeby následnou kultivaci a konzervaci geneticky modifikovaných buněk, s ohledem na případnou absenci purifikačních kroků.

b) V případě přípravků obsahujících mikroorganismus nebo virus se poskytnou údaje o genetické modifikaci, sekvenční analýze, oslabení virulence, tropismu pro zvláštní tkáně a typy buněk, závislosti mikroorganismu nebo viru na buněčném cyklu, patogenitě a vlastnostech rodičovského kmene.

c) V příslušných oddílech dokumentace musí být popsány nečistoty z výrobního procesu a nečistoty související s přípravkem, zejména virové kontaminanty schopné replikace, pokud daný vektor nemá být schopen replikace.

d) V případě plasmidů se kvantifikují různé formy plasmidů po celou dobu použitelnosti přípravku.

e) V případě geneticky modifikovaných buněk se zkoušejí vlastnosti buněk před genetickou modifikací a po ní a před případnými následnými postupy zmrazení/skladování a po nich.

V případě geneticky modifikovaných buněk se kromě zvláštních požadavků na léčivé přípravky pro genovou terapii použijí jakostní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství (viz oddíl 3.3).

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

3.3.1. *Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály*

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

Účinná látka se skládá z upravených buněk a/nebo tkání.

Za výchozí materiály se považují další látky (např. nosné struktury, matrice, zdravotnické prostředky, biomateriály, biomolekuly a/nebo jiné složky) v

kombinaci s manipulovanými buňkami, jichž jsou integrální součástí, ovšem nemusí být biologického původu.

Materiály použité při výrobě účinné látky (např. kultivační média, růstové faktory), které nemají být součástí účinné látky, se považují za suroviny.

3.3.2. *Zvláštní požadavky*

Kromě požadavků stanovených v oddílech 3.2.1 a 3.2.2 části I této přílohy se použijí následující požadavky:

3.3.2.1. Výchozí materiály

a) Poskytnou se souhrnné informace o darování, odběru a vyšetření lidských tkání a buněk v souladu se směrnicí 2004/23/ES, použitých jako výchozí materiály. Pokud jsou jako výchozí materiály použity jiné než zdravé buňky nebo tkáně (např. rakovinné tkáně), musí se jejich použití zdůvodnit.

b) Pokud jsou vytvářeny směsi allogenních buněčných populací, popíšou se způsoby vytváření směsí a opatření k zajištění sledovatelnosti.

c) V rámci validace výrobního procesu, charakterizace účinné látky a konečného přípravku, vývoje zkoušek, stanovení specifikací a stability je nutné zohlednit potenciální variabilitu způsobenou lidskými nebo zvířecími tkáněmi a buňkami.

d) V případě xenogenních přípravků pocházejících z živočišných buněk se poskytnou informace o původu zvířat (například zeměpisný původ, chov zvířat, stáří), zvláštních kritériích přijatelnosti, opatřeních k prevenci a sledování infekcí u zvířecích zdrojů/dárců, zkoušení zvířat na přítomnost infekčních agens, včetně vertikálně přenášených mikroorganismů a virů, a důkazy o vhodnosti chovných zařízení.

e) V případě přípravků pocházejících z buněk geneticky modifikovaných zvířat se popíšou zvláštní vlastnosti buněk související s genetickou modifikací. Uvede se podrobný popis metodiky tvorby a charakterizace transgenního zvířete.

f) V případě genetické modifikace buněk se použijí technické požadavky uvedené v oddíle 3.2.

g) Uvede se popis a odůvodnění v případě zkoušení nějaké další látky (nosné struktury, matrice, zdravotnické prostředky, biomateriály, biomolekuly nebo jiné složky) v kombinaci s upravenými buňkami, jichž jsou integrální součástí.

h) V případě nosných struktur, matric a zdravotnických prostředků, na které se vztahuje definice zdravotnického prostředku nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, se uvedou informace požadované v rámci oddílu 3.4 pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii.

3.3.2.2. Výrobní proces

a) Výrobní proces musí být validován, aby se zajistila shoda mezi jednotlivými šaržemi a shoda procesů, funkční integrita buněk během celé výroby a přepravy až do okamžiku aplikace nebo podání a náležitý stav diferenciace.

b) Pokud jsou buňky kultivovány přímo uvnitř matrice, nosné struktury nebo zdravotnického prostředku nebo na matrici, nosné struktuře nebo zdravotnickém prostředku, uvedou se informace o validaci procesu kultivace buněk, pokud jde o pěstování buněk, funkci a integritu kombinace.

3.3.2.3. Charakterizace a strategie kontroly

a) Uvedou se podstatné informace o charakterizaci buněčné populace nebo směsi buněk s ohledem na totožnost, čistotu (např. cizí mikrobiální agens a buněčné kontaminanty), životaschopnost, účinnost, karyologii a tumorogenitu a způsobilost pro zamýšlené léčebné použití. Prokáže se genetická stabilita buněk.

b) Uvedou se kvalitativní a pokud možno kvantitativní údaje o nečistotách souvisejících s přípravkem a nečistotách z výrobního procesu a o všech materiálech, které by mohly během výroby vyvolat přítomnost rozkladných produktů. Musí být odůvodněn rozsah stanovení nečistot.

c) Pokud určité zkoušky pro propuštění nelze provést na účinné látce nebo konečném přípravku, ale pouze na klíčových meziproduktech a/nebo jako zkoušky v průběhu výrobního procesu, je nutné uvést odůvodnění.

d) Pokud jsou jako složky přípravku pocházejícího z buněk přítomny biologicky aktivní molekuly (jako růstové faktory, cytokiny), je nutné charakterizovat jejich dopad a interakci s jinými složkami účinné látky.

e) Je-li součástí zamýšlené funkce trojrozměrná struktura, musí být součástí charakterizace pro tyto přípravky pocházející z buněk stav diferenciace, strukturální a funkční uspořádání buněk a případně vytvořená extracelulární matrice. Podle potřeby se fyzikálně-chemická charakterizace doplní neklinickými hodnoceními.

3.3.2.4. Pomocné látky

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

3.3.2.5. Vývojové studie

Popis vývojového programu se musí týkat volby materiálů a procesů. Zejména musí být pojednáno o integritě buněčné populace v konečném složení.

3.3.2.6. Referenční materiály

Musí být doložen a charakterizován referenční standard, podstatný a specifický pro danou účinnou látku a/nebo konečný přípravek.

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

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

Uvede se popis fyzikálních vlastností a účinku přípravku a popis metod vývoje přípravku.

Uvede se popis interakce a kompatibility mezi geny, buňkami a/nebo tkáněmi a strukturálními složkami.

3.4.2. *Kombinované léčivé přípravky pro moderní terapii podle čl. 2 odst. 1 písm. d) nařízení (ES) č. 1394/2007*

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

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

Uvedou se informace týkající se zdravotnického prostředku nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku (který je integrální součástí účinné látky nebo konečného přípravku), jež jsou podstatné pro hodnocení

kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii. Tyto informace zahrnují:

a) Informace o volbě a zamýšlené funkci zdravotnického prostředku nebo implantabilního zdravotnického prostředku a o prokázání kompatibility daného zdravotnického prostředku s jinými složkami přípravku.

b) Prokázání shody zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, se základními požadavky stanovenými v příloze I směrnice Rady 93/42/EHS([17]) nebo shody aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, se základními požadavky stanovenými v příloze 1 směrnice Rady 90/385/EHS([18]).

c) Případně prokázání souladu zdravotnického prostředku nebo implantabilního zdravotnického prostředku s požadavky týkajícími se BSE/TSE stanovenými ve směrnici Komise 2003/32/ES([19]).

d) Jsou-li k dispozici, výsledky případného posouzení zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, které provedl oznámený subjekt v souladu se směrnicí 93/42/EHS nebo 90/385/EHS.

Oznámený subjekt, který provedl posouzení podle písmene d) tohoto oddílu, poskytne na vyzvání příslušného orgánu, který danou žádost posuzuje, veškeré informace související s výsledky posouzení v souladu se směrnicí 93/42/EHS nebo 90/385/EHS. Může se jednat o informace a dokumenty obsažené v dotčené žádosti o posouzení shody, podstatné pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii jako celku.

4. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY TÝKAJÍCÍ SE MODULU 4

4.1. **Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii**

Z důvodu jedinečných a rozmanitých strukturálních a biologických vlastností léčivých přípravků pro moderní terapii nemusí být požadavky části I modulu 4 této přílohy ohledně farmakologických a toxikologických zkoušek léčivých přípravků vždy vhodné. Technické požadavky v oddílech 4.1, 4.2 a 4.3 níže vysvětlují, jak se požadavky uvedené v části I této přílohy vztahují na léčivé přípravky pro moderní terapii. Ve vhodných případech a s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků pro moderní terapii byly stanoveny doplňkové požadavky.

[17] Úř. věst. L 169, 12.7.1993, s. 1.
[18] Úř. věst. L 189, 20.7.1990, s. 17.
[19] Úř. věst. L 105, 26.4.2003, s. 18.

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

Kromě požadavků uvedených v části I se musí prokázat bezpečnost, vhodnost a biokompatibilita všech strukturálních složek (jako jsou matrice, nosné struktury a zdravotnické prostředky) a případných dalších látek (jako jsou buněčné přípravky, biomolekuly, biomateriály a chemické látky), které jsou přítomny v konečném přípravku. Zohlední se jejich fyzikální, mechanické, chemické a biologické vlastnosti.

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

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

4.2.1. *Farmakologie*

a) Poskytnou se studie o působení *in vitro* a *in vivo* týkající se navrženého léčebného použití (tj. farmakodynamické studie pro „průkaz koncepce“), s použitím modelů u příslušných druhů zvířat, které mají prokázat, že sekvence nukleové kyseliny dosáhne svého zamýšleného cíle (cílového orgánu nebo buněk) a uskuteční svou zamýšlenou funkci (úroveň exprese a funkční působení). Poskytnou se údaje o trvání účinku sekvence nukleové kyseliny a o navržených schématech dávkování v klinických studiích.

b) Cílená selektivita: Pokud má léčivý přípravek pro genovou terapii působit selektivně nebo cíleně, poskytnou se studie k potvrzení specificity a trvání působení a účinnosti v cílových buňkách a tkáních.

4.2.2. *Farmakokinetika*

a) Studie biodistribuce musí zahrnovat hodnocení persistence, clearance a mobilizace. Dále se studie biodistribuce musí zabývat rizikem přenosu přes zárodečnou linii.

b) Společně s posouzením rizika pro životní prostředí se poskytnou údaje o hodnocení vylučování a rizika přenosu na třetí strany, není-li jejich neposkytnutí řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

4.2.3. *Toxikologie*

a) Posoudí se toxicita konečného léčivého přípravku pro genovou terapii. Kromě toho se v závislosti na typu přípravku zohlední jednotlivá zkoušení účinné látky a pomocných látek a zhodnotí se účinek *in vivo* u látek odvozených od exprimované sekvence nukleové kyseliny, které nejsou určeny pro fyziologickou funkci.

b) Studie toxicity po jedné dávce mohou být kombinovány s farmakologickými a farmakokinetickými studiemi bezpečnosti, např. k hodnocení persistence.

c) Studie toxicity po opakovaných dávkách se poskytnou v případech, že je zamýšleno opakované dávkování u lidí. Způsob a schéma podávání musí přesně odpovídat plánovanému klinickému dávkování. V případech, kdy jednorázové dávkování může u lidí způsobit prodloužené působení sekvence nukleové kyseliny, se zváží studie toxicity po opakovaných dávkách. Trvání studií může být delší než v případě standardních studií toxicity v závislosti na persistenci léčivého přípravku pro genovou terapii a očekávaných potenciálních rizicích. Poskytne se odůvodnění doby trvání.

d) Musí být prozkoumána genotoxicita. Nicméně standardní studie genotoxicity se provádějí pouze v případech, kdy jsou nezbytné pro zkoušky určité nečistoty nebo složky přenašeče.

e) Musí být prozkoumána karcinogenita. Standardní celoživotní studie karcinogenity u hlodavců se nepožadují. Nicméně musí být v závislosti na typu přípravku zhodnocen v příslušných modelech *in vivo / in vitro* tumorogenní potenciál.

f) Reprodukční a vývojová toxicita: Poskytnou se studie účinků na fertilitu a reprodukční funkci. Poskytnou se studie embryonální/fetální a perinatální toxicity a studie přenosu přes zárodečnou linii, není-li jejich neposkytnutí řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

g) *Doplňkové studie toxicity*

— Studie integrace: Pro každý léčivý přípravek pro genovou terapii se poskytnou studie integrace, pokud není neposkytnutí těchto studií vědecky odůvodněno, např. protože sekvence nukleových kyselin neproniknou do buněčného jádra. Studie integrace se provedou v případě léčivých přípravků pro genovou terapii, u nichž se sice neočekává schopnost integrace, avšak údaje o biodistribuci naznačují riziko přenosu přes zárodečnou linii.

— Imunogenita a imunotoxicita: Prozkoumají se potenciální imunogenní a imunotoxické účinky.

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

4.3.1. *Farmakologie*

a) Primární farmakologické studie musí být schopny doložit průkaz koncepce. Prozkoumá se interakce přípravků pocházejících z buněk s okolní tkání.

b) Stanoví se množství přípravku potřebné k dosažení předpokládaného účinku / efektivní dávka a v závislosti na typu přípravku frekvence podávání.

c) Zohlední se sekundární farmakologické studie ke zhodnocení potenciálních fyziologických účinků, které nesouvisí s předpokládaným léčebným účinkem léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii a přípravku tkáňového inženýrství nebo dalších látek, neboť kromě sledované bílkoviny/bílkovin může dojít k vyloučení biologicky aktivních molekul, nebo sledovaná bílkovina/bílkoviny může mít nežádoucí cílová místa.

4.3.2. *Farmakokinetika*

a) Nepožadují se konvenční farmakokinetické studie k hodnocení absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování. Nicméně se zhodnotí parametry jako životaschopnost, délka života, distribuce, růst, diferenciace a migrace, není-li jejich nezhodnocení řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

b) V případě léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii a přípravků tkáňového inženýrství, které produkují systémově aktivní biomolekuly, se prozkoumá distribuce, trvání a úroveň exprese těchto molekul.

4.3.3. *Toxikologie*

a) Posoudí se toxicita konečného přípravku. Zohlední se jednotlivá zkoušení účinné látky / účinných látek, pomocných látek, dalších látek a případných nečistot z výrobního procesu.

b) Trvání pozorování může být delší než v případě standardních studií toxicity a zohlední se rovněž očekávaná životnost léčivého přípravku, společně s jeho farmakodynamickým a farmakokinetickým profilem. Poskytne se odůvodnění doby trvání.

c) Konvenční studie karcinogenity a genotoxicity se nepožadují, pouze v souvislosti s tumorogenním potenciálem přípravku.

d) Prozkoumají se potenciální imunogenní a imunotoxické účinky.

e) V případě přípravků pocházejících z buněk a obsahujících zvířecí buňky se musí vyřešit související specifické otázky týkající se bezpečnosti, jako je přenos xenogenních patogenů na člověka.

5. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY TÝKAJÍCÍ SE MODULU 5

5.1. **Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii**

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

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

Pokud mohou mít zdravotnické prostředky použité během chirurgických zákroků k aplikaci, implantaci nebo podání léčivého přípravku pro moderní terapii dopad na účinnost nebo bezpečnost léčivého přípravku pro moderní terapii, poskytnou se informace o těchto zdravotnických prostředcích.

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

5.1.3. Vzhledem k tomu, že se s ohledem na povahu léčivých přípravků pro moderní terapii může jejich výrobní proces v průběhu klinického vývoje změnit, mohou být požadovány doplňkové studie k prokázání srovnatelnosti.

5.1.4. V průběhu klinického vývoje musí být vyřešena rizika vyplývající z potenciálních infekčních agens nebo použití materiálu živočišného původu a opatření přijatá ke snížení takových rizik.

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

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

5.1.7. V plánu řízení rizika musí být uvedena strategie dlouhodobého sledování bezpečnosti a účinnosti.

5.1.8. V případě kombinovaných léčivých přípravků pro moderní terapii jsou studie bezpečnosti a účinnosti navrženy a prováděny pro kombinovaný přípravek jako celek.

5.2. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

5.2.1. *Farmakokinetické studie u lidí*

Farmakokinetické studie u lidí zahrnují následující aspekty:

a) studie vylučování k řešení otázky vylučování léčivých přípravků pro genovou terapii;

b) studie biodistribuce;

c) farmakokinetické studie léčivého přípravku a funkčních skupin odpovědných za expresi genů (např. exprimované bílkoviny nebo reprezentativní „podpisové“ genomové sekvence).

5.2.2. *Farmakodynamické studie u lidí*

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

5.2.3. *Studie bezpečnosti*

Studie bezpečnosti se zabývají následujícími aspekty:

a) výskytem vektoru schopného replikace;

b) výskytem nových kmenů;

c) přeskupením stávajících genomových sekvencí;

d) neoplastickou proliferací způsobenou inzerční mutagenicitou.

5.3. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii

5.3.1. *Léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definované aktivní molekuly/molekul*

V případě léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definované aktivní molekuly/molekul, je nutné se pokud možno zabývat farmakokinetickým profilem (zejména distribucí, trváním a úrovní exprese) těchto molekul.

5.3.2. *Biodistribuce, persistence a dlouhodobé přihojení (engraftment) složek léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii*

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

5.3.3. *Studie bezpečnosti*

Studie bezpečnosti se zabývají následujícími aspekty:

a) distribucí a přihojením po podání;

b) ektopickým přihojením;

c) onkogenní transformací a věrností buněk/tkání k příslušné linii.

5.4. **Zvláštní požadavky na přípravky tkáňového inženýrství**

5.4.1. *Farmakokinetické studie*

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

5.4.2. *Farmakodynamické studie*

Farmakodynamické studie musí být navrženy a uzpůsobeny s ohledem na specifické vlastnosti přípravků tkáňového inženýrství. Poskytne se doklad o průkazu koncepce a kinetice přípravku k dosažení zamýšlené regenerace, reparace nebo výměny. Zohlední se vhodné farmakodynamické markery související se zamýšlenou funkcí/funkcemi a strukturou.

5.4.3. *Studie bezpečnosti*

Použije se oddíl 5.3.3.

PŘÍLOHA III

PODMÍNKY KVALIFIKACE KVALIFIKOVANÉ OSOBY

1. Kvalifikovaná osoba musí mít vysokoškolské vzdělání v jednom nebo několika z těchto vědeckých oborů: farmacie, lékařství, veterinární lékařství, chemie, farmaceutická chemie a technologie, biologie.

2. Kvalifikovaná osoba musí mít alespoň dvouletou praxi na plný úvazek v jednom nebo více podnicích, které mají povolení výroby, a získat dostatečné znalosti v oblasti výroby, zkoušení, dodavatelských řetězců, správné výrobní praxe a systémů farmaceutické jakosti, jakož i regulačních postupů a obsahu dokumentace pro zajištění jakosti léčivých přípravků.

3. Kvalifikovaná osoba musí být držitelem diplomu, osvědčení nebo jiného dokladu o dosažené kvalifikaci udělovaného při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného daným členským státem za rovnocenné, zahrnujícího alespoň čtyři roky teoretické a praktické výuky v jednom z těchto vědních oborů: farmacie, lékařství, veterinární lékařství, chemie, farmaceutická chemie a technologie, biologie.

   Minimální doba trvání vysokoškolského studia může však být tři a půl roku, pokud po studiu následuje období teoretického a praktického výcviku trvajícího alespoň jeden rok a zahrnujícího výcvikové období alespoň šesti měsíců v lékárně otevřené pro veřejnost, ukončeného zkouškou na vysokoškolské úrovni.

   Pokud v členském státě existují současně dvě vysokoškolská studia nebo dvě studia státem uznaná za rovnocenná a pokud jedno z nich trvá čtyři roky a druhé tři roky, splňuje podmínku trvání uvedenou ve druhém pododstavci i tříleté studium vedoucí k diplomu, osvědčení nebo jinému dokladu o dosažení kvalifikace udělovanému při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného za rovnocenné, pokud jsou diplomy, osvědčení nebo jiné doklady o dosažení kvalifikace udělované při ukončení obou studií uznávány daným členským státem za rovnocenné.

   Studium musí zahrnovat teoretickou a praktickou výuku alespoň těchto základních předmětů:

   a) experimentální fyzika;

   b) obecná a anorganická chemie;

   c) organická chemie;

   d) analytická chemie;

   e) farmaceutická chemie včetně analýzy léčivých přípravků;

   f) obecná a aplikovaná biochemie (lékařská);

   g) fyziologie;

   h) mikrobiologie;

   i) farmakologie;

   j) farmaceutická technologie;

   k) toxikologie;

   l) farmakognosie (výuka složení a účinků přírodních účinných látek rostlinného a živočišného původu).

Výuka těchto předmětů by měla být natolik vyvážená, aby umožnila dané osobě plnit povinnosti uvedené v článku 153.

Pokud některé diplomy, osvědčení nebo jiné doklady o dosažení kvalifikace uvedené v prvním pododstavci nesplňují kritéria stanovená v tomto odstavci, příslušný orgán členského státu se ujistí, že daná osoba prokazuje dostatečné znalosti zmíněných předmětů.

4. Kvalifikovaná osoba musí mít alespoň dvouletou praktickou zkušenost v jednom nebo více podnicích, které mají povolení výroby léčivých přípravků, v oboru kvalitativní analýzy léčivých přípravků, kvantitativní analýzy účinných látek a zkoušení a kontrol nezbytných k zajištění jakosti léčivých přípravků.

5. Osoba vykonávající v členském státě činnosti osoby uvedené v článku 152 v době, kdy začala být používána druhá směrnice Rady 75/319/EHS[20], je oprávněna pokračovat v Unii ve vykonávání těchto činností, aniž by splňovala ustanovení této přílohy.

6. Držitel diplomu, osvědčení nebo jiného dokladu o dosažení kvalifikace udělovaného při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného daným členským státem za rovnocenné ve vědním oboru, který mu umožňuje vykonávat činnost osoby uvedené v článku 48 v souladu s právními předpisy daného členského státu, může, jestliže zahájil studium před 21. květnem 1975, být považován za způsobilého vykonávat v daném státě povinnosti osoby uvedené v článku 152 za předpokladu, že před 21. květnem 1985 vykonával alespoň po dobu dvou let v jednom nebo více podnicích či neziskových subjektech, kterým bylo uděleno povolení výroby, tyto činnosti: dozor při výrobě nebo kvalitativní a kvantitativní analýzy účinných látek a zkoušení a kontroly nezbytné k zajištění jakosti léčivých přípravků, a to pod přímým dohledem osoby uvedené v článku 152.

[20] Druhá směrnice Rady 75/319/EHS ze dne 20. května 1975 o sbližování právních a správních předpisů týkajících se patentovaných léčivých přípravků (Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 13). Uvedená směrnice již není v platnosti.

PŘÍLOHA IV

ÚDAJE NA OZNAČENÍ NA OBALU

Následující údaje musejí být uvedeny na vnějším obalu léčivých přípravků nebo na vnitřním obalu, pokud vnější obal neexistuje:

a) název léčivého přípravku, a to i v Braillově písmu, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé. jestliže léčivý přípravek obsahuje až tři účinné látky, připojí se mezinárodní nechráněný název (INN), nebo pokud neexistuje, běžný název;

b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah účinných látek v jednotce dávky nebo podle podávané formy v daném objemu či hmotnosti, za použití jejich běžných názvů;

c) léková forma a obsah udaný jako hmotnost, objem nebo počet dávek léčivého přípravku;

d) seznam těch pomocných látek, které mají známé účinky a jsou zahrnuty v podrobných pokynech zveřejněných podle článku 68;

e) způsob a v případě potřeby cesta podání. Vyhradí se místo pro údaj o předepsaném dávkování;

f) zvláštní upozornění, že léčivý přípravek musí být uchováván mimo dosah a dohled dětí;

g) zvláštní upozornění, jestliže je to u daného léčivého přípravku nutné;

h) srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc/rok);

i) v příslušných případech zvláštní opatření pro skladování;

j) v příslušných případech zvláštní opatření týkající se odstraňování nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadu pocházejícího z léčivých přípravků stejně jako odkaz na vhodný zavedený systém sběru;

k) jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci a případně jméno jím jmenovaného zástupce;

l) číslo registrace;

m) číslo výrobní šarže;

n) návod k použití v případě léčivých přípravků vydávaných bez předpisu;

o) pro léčivé přípravky, s výjimkou radiofarmak, uvedené v čl. 67 odst. 1 ochranné prvky, které distributorům a osobám oprávněným nebo zmocněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti umožní:

   (i) ověřit pravost léčivého přípravku a

   (ii) identifikovat jednotlivá balení,

   • jakož i nástroj umožňující ověřit, zda bylo s vnějším obalem manipulováno.

PŘÍLOHA V

OBSAH SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Souhrn údajů o přípravku obsahuje následující informace v tomto pořadí:

1) název léčivého přípravku následovaný silou a lékovou formou;
2) kvalitativní a kvantitativní složení, pokud jde o účinné látky a pomocné látky, jejichž znalost je podstatná pro správné podání léčivého přípravku. Použije se běžný název nebo chemický název;
3) lékovou formu;
4) klinické údaje:
    a) léčebné indikace;
    b) dávkování a způsob podání u dospělých a v případě potřeby u dětí;
    c) kontraindikace;
    d) zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití a v případě imunologických léčivých přípravků veškerá zvláštní opatření, která musí učinit osoby zacházející s těmito léčivými přípravky a podávající je pacientům, společně se všemi opatřeními, která musí učinit pacient;
    e) interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce;
    f) použití při těhotenství a kojení;
    g) účinky na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje;
    h) nežádoucí účinky;
    i) předávkování (příznaky, postupy v naléhavých případech, antidota);
5) farmakologické vlastnosti:
    a) farmakodynamické vlastnosti;
    b) farmakokinetické vlastnosti;
    c) neklinické údaje o bezpečnosti;
6) farmaceutické údaje:
    a) seznam pomocných látek;
    b) hlavní inkompatibility;
    c) dobu použitelnosti, v případě potřeby po rekonstituci léčivého přípravku nebo po prvním otevření vnitřního obalu;
    d) zvláštní opatření pro uchovávání;
    e) druh a obsah vnitřního obalu;
    f) v případě potřeby zvláštní opatření pro likvidaci použitého léčivého přípravku nebo odpadu pocházejícího z takového léčivého přípravku. V případě antimikrobiálních léčivých přípravků upozornění, že nevhodná likvidace léčivého přípravku přispívá k antimikrobiální rezistenci;
7) držitele rozhodnutí o registraci;
8) čísla registrace;

9) datum první registrace nebo prodloužení platnosti registrace;

10) datum aktualizace textu;

11) u radiofarmak veškeré podrobnosti o vnitřní radiační dozimetrii;

12) u radiofarmak doplňující podrobný návod pro přípravu v čase potřeby a kontrolu jakosti takové přípravy a případně maximální dobu uchovávání, po kterou bude každý meziprodukt jako eluát nebo radiofarmakum připravené k použití odpovídat svým specifikacím.

Pro registrace podle článků 9 až 12 a následné změny nemusí být zahrnuty ty části souhrnu údajů o přípravku referenčního léčivého přípravku týkající se indikací nebo lékových forem, které jsou v době uvedení generického nebo biologicky podobného léčivého přípravku na trh ještě chráněny patentovým právem.

PŘÍLOHA VI

OBSAH PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Příbalová informace obsahuje následující informace v tomto pořadí:

1) pro identifikaci léčivého přípravku:
    a) název léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé. Běžný název musí být uveden, jestliže léčivý přípravek obsahuje pouze jednu účinnou látku a jeho název je vymyšlený;
    b) farmakoterapeutická skupina nebo způsob účinku v pojmech snadno srozumitelných pro pacienta;
2) léčebné indikace;
3) výčet informací, které je nezbytné znát před užitím léčivého přípravku:
    a) kontraindikace;
    b) vhodná bezpečnostní opatření při použití;
    c) formy interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce (například alkohol, tabák, potraviny), které mohou ovlivnit účinek léčivého přípravku;
    d) zvláštní upozornění;
4) potřebné a obvyklé pokyny pro správné použití, zejména:
    a) dávkování;
    b) způsob a v případě potřeby i cesta podání;
    c) frekvence podávání, v případě potřeby s uvedením časového údaje, kdy se může nebo musí léčivý přípravek podat;
    - a případně podle povahy léčivého přípravku:
    d) trvání léčby, pokud by mělo být omezeno;
    e) opatření v případě předávkování (například příznaky, postupy v naléhavých případech);
    f) jak postupovat, jestliže nebyla užita jedna nebo více dávek;
    g) v případě potřeby poukaz na riziko dopadů přerušení podávání;
    h) zvláštní doporučení, aby byl v případě potřeby vyjasnění použití léčivého přípravku konzultován lékař nebo lékárník;
5) popis nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout při běžném používání léčivého přípravku, a v případě nutnosti opatření, jež je třeba v takovém případě přijmout;
6) odkazy na:
    a) datum ukončení použitelnosti uvedené na obalu s varováním před používáním léčivého přípravku po tomto datu;
    b) případná zvláštní opatření pro uchovávání;

c) v případě potřeby upozornění na určité viditelné známky snížené jakosti přípravku;

d) úplné kvalitativní složení (účinné látky a pomocné látky) a kvantitativní složením, pokud jde o účinné látky, za použití běžných názvů, a to pro každou variantu léčivého přípravku;

e) lékovou formu a obsah udaný jako hmotnost, objem nebo jednotky dávek pro každou variantu léčivého přípravku;

f) informace o tom, kde je příbalová informace k dispozici ve formátech přístupných pro osoby se zdravotním postižením;

g) jméno a adresu držitele rozhodnutí o registraci a případně jméno jím jmenovaných zástupců v členských státech;

h) jméno a adresu výrobce;

7) datum, kdy byla příbalová informace naposledy revidována;

8) u antimikrobiálních látek upozornění, že nesprávné použití a nesprávná likvidace léčivého přípravku přispívají k antimikrobiální rezistenci.

Ve výčtu uvedeném v bodě 3 se:

a) zohlední zvláštní podmínky pro určité kategorie uživatelů (děti, těhotné nebo kojící ženy, starší dospělí, osoby se zvláštními patologickými stavy a osoby se zdravotním postižením);

b) v případě potřeby uvedou možné účinky na schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje;

c) uvedou ty pomocné látky, jejichž znalost je důležitá pro bezpečné a účinné použití léčivého přípravku a které jsou zahrnuty v podrobných pokynech uvedených v článku 77.

PŘÍLOHA VII

OBLASTI PRO UPRAVENÉ RÁMCE PODLE ČLÁNKU 28

Léčivé přípravky obsahující fág v případech, kdy má léčivý přípravek proměnlivé složení v závislosti na konkrétním klinickém kontextu.

PŘÍLOHA VIII

SROVNÁVACÍ TABULKA

Směrnice 2001/83/ES	Nařízení (ES) č. 1901/2006	Tato směrnice
čl. 2 odst. 1		čl. 1 odst. 1 a 2
čl. 2 odst. 2		čl. 1 odst. 4
čl. 2 odst. 3		čl. 1 odst. 3 a čl. 142 odst. 1 druhá věta
čl. 3 odst. 1, 2 a 3		čl. 1 odst. 5 písm. a), b) a c)
čl. 3 odst. 7		čl. 2 odst. 1 a 2
čl. 4 odst. 4		čl. 1 odst. 10 písm. a)
článek 110		čl. 1 odst. 7
čl. 4 odst. 3		čl. 1 odst. 9
čl. 4 odst. 5		čl. 1 odst. 8
čl. 5 odst. 1		čl. 3 odst. 1
čl. 5 odst. 2		čl. 3 odst. 2
čl. 5 odst. 3		čl. 3 odst. 3
čl. 5 odst. 4		čl. 3 odst. 4
čl. 6 odst. 1		článek 5
čl. 6 odst. 2		čl. 16 odst. 1
článek 7		čl. 16 odst. 2
čl. 6 odst. 1		čl. 5 odst. 1
čl. 8 odst. 3		čl. 6 odst. 2 a příloha I
čl. 8 odst. 3 druhý a třetí pododstavec		čl. 6 odst. 3 a 4
	článek 7 a článek 8	čl. 6 odst. 5

	článek 9	čl. 6 odst. 6
článek 12		článek 7
čl. 10 odst. 1 první pododstavec		čl. 9 odst. 1
čl. 10 odst. 2 písm. b) třetí věta		čl. 9 odst. 3 druhý pododstavec
čl. 10 odst. 1 třetí pododstavec		čl. 9 odst. 3
čl. 10 odst. 2 písm. b) druhá věta		čl. 9 odst. 4
čl. 10 odst. 3		článek 10
čl. 10 odst. 4		článek 11
článek 10a		článek 13
článek 10c		článek 14
čl. 17 odst. 1 první pododstavec		článek 30
čl. 17 odst. 1 druhý pododstavec		čl. 33 odst. 1 a 2, článek 35
čl. 17 odst. 2		čl. 33 odst. 3
článek 18		čl. 33 odst. 4
čl. 19 odst. 1		čl. 29 odst. 1 písm. a), b) a c)
	čl. 23 odst. 1	čl. 48 odst. 1 a 2
	čl. 23 odst. 2 první pododstavec návětí a písm. a) a b)	čl. 48 odst. 3
	čl. 23 odst. 2 druhý pododstavec	čl. 48 odst. 4
	čl. 23 odst. 3 druhý pododstavec	čl. 48 odst. 5
	článek 24	čl. 48 odst. 6
	čl. 28 odst. 1 druhý pododstavec	čl. 49 odst. 1
	čl. 28 odst. 2	čl. 49 odst. 2
	čl. 28 odst. 3 první věta	čl. 49 odst. 3

	čl. 29 třetí pododstavec	čl. 49 odst. 4
čl. 20 první pododstavec		článek 8
článek 21		článek 43
čl. 21a první pododstavec		čl. 44 odst. 1 písm. a) až f)
čl. 21a druhý pododstavec		čl. 44 odst. 2
článek 22		čl. 45 odst. 1 a 2
čl. 26 odst. 1		čl. 47 odst. 1 písm. a), b) a c)
čl. 26 odst. 2 a 3		čl. 47 odst. 2 a 3
čl. 6 odst. 1a		čl. 56 odst. 1
čl. 23a první pododstavec		čl. 56 odst. 2
čl. 8 odst. 2		čl. 56 odst. 6
čl. 23a třetí pododstavec		čl. 56 odst. 9
článek 25		článek 61
článek 70		článek 50
čl. 71 odst. 1		čl. 51 odst. 1 písm. a) až d)
čl. 71 odst. 2		čl. 51 odst. 3
čl. 71 odst. 3		čl. 51 odst. 4
čl. 71 odst. 4 a 5		čl. 51 odst. 5 a 6
článek 72		článek 52
článek 73		článek 53
článek 74		článek 54
článek 74a		článek 55
čl. 11 první pododstavec návětí		čl. 62 odst. 1
čl. 11 druhý pododstavec		čl. 62 odst. 2

čl. 11 čtvrtý pododstavec		čl. 62 odst. 3
článek 58		čl. 63 odst. 1
čl. 63 odst. 2 první pododstavec první věta		čl. 63 odst. 2
článek 58		čl. 63 odst. 4
čl. 59 odst. 1 první pododstavec návětí		čl. 64 odst. 1
čl. 59 odst. 1 třetí pododstavec		čl. 64 odst. 2
čl. 59 odst. 3		čl. 64 odst. 3
čl. 54 návětí		čl. 65 odst. 1
článek 54a		článek 67
článek 66		čl. 68 odst. 1, 2 a 3
článek 67		čl. 68 odst. 4
článek 56		článek 70
článek 56a		článek 71
článek 57		článek 72
článek 62		článek 73
čl. 63 odst. 1 první a druhý pododstavec		čl. 74 odst. 1 a 2
čl. 63 odst. 2 první pododstavec druhá věta		čl. 74 odst. 3
čl. 63 odst. 3 druhá věta		čl. 74 odst. 4
čl. 63 odst. 3 první věta		čl. 75 návětí a písm. a) a b)
článek 61		článek 76
článek 60		článek 78
článek 64		článek 79
článek 65		článek 77

čl. 10 odst. 5		čl. 81 odst. 2 písm. d)
čl. 10 odst. 6		článek 85
článek 27		článek 37
čl. 28 odst. 1		čl. 34 odst. 1 a 2, čl. 36 odst. 1 a 2
čl. 28 odst. 2		čl. 36 odst. 5 a 6
čl. 28 odst. 3		čl. 34 odst. 5
čl. 28 odst. 4 a 5		čl. 34 odst. 6 a 7, čl. 36 odst. 6 a 8
čl. 29 odst. 1, 2 a 3		čl. 38 odst. 1, 2 a 3
čl. 29 odst. 4 první věta		čl. 38 odst. 4
čl. 29 odst. 6		čl. 38 odst. 5
čl. 30 odst. 1		článek 39
čl. 30 odst. 2		článek 40
čl. 32 odst. 1, 2 a 3		čl. 41 odst. 1, 2 a 3
čl. 32 odst. 4 první pododstavec návětí a písm. a) až d)		čl. 41 odst. 4 první pododstavec návětí a písm. a) až d)
čl. 32 odst. 4 druhý a třetí pododstavec		čl. 41 odst. 4 druhý a třetí pododstavec
čl. 32 odst. 5		čl. 41 odst. 5
článek 33		článek 42
čl. 81 třetí pododstavec		čl. 56 odst. 3 druhý pododstavec
	článek 33	Art.59
	článek 35	článek 60
článek 34		článek 42
	čl. 36 odst. 1	čl. 86 odst. 1
	čl. 36 odst. 2	čl. 86 odst. 2

	čl. 36 odst. 3	čl. 86 odst. 3
	čl. 36 odst. 5	čl. 86 odst. 4
čl. 22a první pododstavec návětí a písm. a) a b)		čl. 87 odst. 1 první pododstavec návětí a písm. a) a b)
čl. 22a druhý pododstavec		čl. 87 odst. 1 druhý pododstavec
čl. 22a odst. 2 a 3		čl. 87 odst. 2 a 3
článek 22b		článek 88
článek 22c		článek 89
čl. 23 odst. 1, 2 a 3		čl. 90 odst. 1, 2 a 3
čl. 23 odst. 4 první pododstavec		čl. 90 odst. 4 první věta
čl. 23 odst. 4 druhý pododstavec		čl. 90 odst. 5
čl. 23b odst. 1		čl. 92 odst. 2
čl. 23b odst. 2		čl. 92 odst. 3 první a druhá věta
čl. 23b odst. 2a		čl. 92 odst. 4 návětí a písm. a) a b)
článek 35		článek 93
	čl. 45 odst. 1	čl. 94 odst. 1
	čl. 46 odst. 3	čl. 94 odst. 3
	čl. 46 odst. 4	čl. 94 odst. 4
	čl. 46 odst. 5	čl. 94 odst. 5
čl. 31 odst. 1 první pododstavec		čl. 95 odst. 1 první pododstavec první věta
		čl. 95 odst. 1 první pododstavec druhá věta
čl. 31 odst. 1 druhý až pátý pododstavec		čl. 95 odst. 1 druhý až pátý pododstavec
čl. 31 odst. 2, 3 a 4		čl. 95 odst. 2, 3 a 4

článek 101		článek 96
čl. 102 první pododstavec písm. a) až e)		čl. 97 odst. 1
čl. 102 druhý pododstavec		čl. 97 odst. 2
článek 103		článek 98
čl. 104 odst. 1 a 2		čl. 99 odst. 1, 2 a 3
čl. 104 odst. 3 první pododstavec		čl. 99 odst. 4
čl. 104 odst. 3 druhý pododstavec		čl. 99 odst. 5
čl. 104 odst. 4		čl. 99 odst. 6
článek 104a		článek 100
článek 105		článek 101
článek 106		čl. 102 odst. 1 návětí a písm. a) až c) a e)
článek 107l		článek 103
článek 106a		článek 104
článek 107		čl. 105 odst. 1 až 5
čl. 107a odst. 1 první pododstavec první věta		čl. 106 odst. 1 první pododstavec první věta
čl. 107a odst. 1 první pododstavec druhá věta		čl. 106 odst. 1 první pododstavec třetí věta
čl. 107a odst. 1 druhý pododstavec		čl. 106 odst. 1 druhý pododstavec
čl. 107a odst. 2 až 6		čl. 106 odst. 2 až 6
čl. 107b odst. 1 první pododstavec		čl. 107 odst. 1 první pododstavec
čl. 107b odst. 1 druhý a třetí pododstavec		čl. 107 odst. 2
čl. 107b odst. 2 a 3		čl. 107 odst. 3 a 4
článek 107c		článek 108
článek 107d		článek 109

článek 107e		článek 110
článek 107f		článek 111
článek 107g		článek 112
článek 107h		článek 113
článek 107i		článek 114
článek 107j		článek 115
článek 107k		článek 116
článek 107m		článek 117
článek 107n		článek 118
článek 107o		článek 119
článek 107p		článek 120
článek 107q		článek 121
článek 108		článek 122
článek 108a		článek 123
článek 108b		článek 124
článek 13		článek 125
článek 14		článek 126
článek 15		článek 127
článek 39		článek 128
článek 68		článek 129
článek 69		článek 130
článek 100		článek 131
článek 124		článek 132
čl. 16 odst. 1 a 2		článek 133
čl. 16 odst. 3, články 53, 85, 119		čl. 133 odst. 3

článek 16a		článek 134
článek 16b		článek 135
článek 16c		článek 136
článek 16d		článek 137
článek 16e		článek 138
článek 16f		článek 139
článek 16g		článek 140
čl. 16h odst. 1		čl. 141 odst. 1
čl. 16h odst. 2		čl. 141 odst. 2 první a druhý pododstavec
čl. 16h odst. 2 pátý pododstavec		čl. 141 odst. 2 třetí pododstavec
čl. 16h odst. 3 a 4		čl. 141 odst. 3 a 4
čl. 40 odst. 1		čl. 142 odst. 1
čl. 40 odst. 2 první pododstavec		čl. 142 odst. 2
čl. 40 odst. 2 druhý pododstavec		čl. 142 odst. 3 návětí a písm. a)
čl. 40 odst. 3		čl. 142 odst. 4
čl. 40 odst. 4		čl. 142 odst. 5
čl. 41 první pododstavec		čl. 143 odst. 1 návětí a písm. a), b) a c)
čl. 41 druhý pododstavec		čl. 143 odst. 2
článek 42		čl. 144 odst. 1 první pododstavec, čl. 144 odst. 2 a 3
článek 43		čl. 144 odst. 1 druhý pododstavec
článek 44		článek 145
článek 45		článek 146
článek 46		čl. 147 odst. 1 a 2

článek 47a		článek 149
čl. 52b odst. 1		čl. 150 odst. 1
článek 118b		čl. 150 odst. 2
čl. 52b odst. 2		čl. 150 odst. 3
čl. 48 odst. 1 a 2		čl. 151 odst. 1 a 2
čl. 49 odst. 1		čl. 152 odst. 1
článek 51		čl. 153 odst. 1, 2 a 3
článek 52		článek 154
článek 52a		článek 157
čl. 47 první až čtvrtý pododstavec		článek 160
čl. 47 pátý pododstavec		článek 161
článek 127		článek 155
článek 46a		článek 156
článek 52a		článek 157
čl. 46b odst. 1, 2 a 3		čl. 158 odst. 1, 2 a 3
čl. 46b odst. 4		čl. 158 odst. 4
článek 111b		článek 159
článek 76		článek 162
článek 77		článek 163
článek 78		čl. 165 odst. 1 druhá věta
článek 79		článek 164
článek 80		čl. 166 odst. 1 až 4
článek 81		článek 167
článek 82		článek 168
článek 83		článek 169

článek 85a		článek 170
čl. 85b odst. 1		čl. 171 odst. 1
čl. 85b odst. 2 první a třetí pododstavec		čl. 171 odst. 2
čl. 85b odst. 3 a 4		čl. 171 odst. 3 a 4
čl. 85c odst. 1 a 2		čl. 172 odst. 1 a 2
čl. 85c odst. 6		čl. 172 odst. 3
čl. 85c odst. 3		čl. 173 odst. 1 a 2
čl. 85c odst. 4		čl. 174 odst. 1
čl. 85c odst. 5		čl. 174 odst. 2
článek 85d		čl. 174 odst. 3
článek 86		článek 175
článek 87		čl. 176 odst. 1, 2 a 3
článek 88		článek 177
článek 89		článek 178
článek 90		článek 179
článek 91		článek 180
článek 92		článek 181
článek 93		článek 182
článek 94		článek 183
článek 95		článek 184
čl. 96 odst. 1		čl. 185 odst. 1
čl. 96 odst. 2		čl. 185 odst. 3
článek 97		článek 186
článek 98		článek 187
čl. 111 odst. 1		čl. 188 odst. 1, 2 a 6

čl. 111 odst. 1a		čl. 188 odst. 3 písm. a)
čl. 111 odst. 1b první pododstavec		čl. 188 odst. 3 písm. b)
čl. 111 odst. 1b druhý pododstavec písm. a) a b)		čl. 188 odst. 5 písm. b), d) a f)
čl. 111 odst. 1c		čl. 188 odst. 6
čl. 111 odst. 1d		čl. 188 odst. 5 písm. g)
čl. 111 odst. 1g		čl. 188 odst. 7
čl. 111 odst. 1h		čl. 188 odst. 8
čl. 111 odst. 3 první pododstavec		čl. 188 odst. 9
čl. 111 odst. 3 druhý pododstavec		čl. 188 odst. 10
čl. 111 odst. 3 třetí pododstavec		čl. 188 odst. 11
čl. 111 odst. 4		čl. 188 odst. 12
čl. 111 odst. 5 první pododstavec		čl. 188 odst. 13
čl. 111 odst. 6		čl. 188 odst. 15
čl. 111 odst. 7		čl. 188 odst. 16
čl. 111 odst. 8		čl. 188 odst. 17
čl. 111a první pododstavec		čl. 190 odst. 1
čl. 111a druhý pododstavec		čl. 190 odst. 2
článek 112		článek 191
článek 113		článek 192
článek 114		článek 193
článek 115		článek 194
čl. 116 první pododstavec		čl. 195 odst. 1
čl. 116 druhý a třetí pododstavec		čl. 195 odst. 3 a 4
čl. 118 odst. 1		čl. 195 odst. 5

čl. 117 odst. 1		čl. 196 odst. 1 návětí a písm. a) až e)
čl. 117 odst. 2 a 3		čl. 196 odst. 2 a 3
čl. 117a odst. 1 až 3		článek 197
čl. 118 odst. 2		článek 198
článek 126		článek 199
článek 118a		článek 206
čl. 118 písm. c)		čl. 201 odst. 2
článek 122		článek 202
článek 123		článek 203
článek 125		článek 204
čl. 126a odst. 1 až 4		článek 205
článek 126b		článek 208
článek 127b		článek 207
článek 5a		čl. 209 odst. 1
čl. 8 odst. 2a a 2b první pododstavec		čl. 209 odst. 2 první pododstavec
čl. 8 odst. 2b druhý pododstavec		čl. 209 odst. 2 druhý pododstavec
čl. 18a odst. 1 a 2		čl. 209 odst. 3 a 4
čl. 20 druhý pododstavec		čl. 209 odst. 5
čl. 40 odst. 1a první pododstavec		čl. 209 odst. 6
čl. 40 odst. 3a		čl. 209 odst. 7
čl. 48 odst. 3		čl. 209 odst. 8
čl. 104 odst. 3 třetí pododstavec		čl. 209 odst. 9
čl. 127d odst. 1		čl. 209 odst. 10
článek 111c		článek 210
čl. 8 odst. 2b		čl. 211 odst. 1

čl. 20 druhý pododstavec		čl. 211 odst. 2
čl. 40 odst. 1a		čl. 211 odst. 3
čl. 40 odst. 3a		čl. 211 odst. 4
článek 126c		čl. 211 odst. 5
článek 127d		čl. 211 odst. 9
článek 127c		článek 212
článek 120		článek 213
čl. 121 odst. 1		čl. 214 odst. 1
čl. 121 odst. 2 první pododstavec		čl. 214 odst. 2
čl. 121 odst. 3 první pododstavec		čl. 214 odst. 3
čl. 121 odst. 4		čl. 214 odst. 4
článek 121a		článek 215
čl. 8 odst. 3 písm. a) až c)		příloha I body 1, 2 a 3
čl. 8 odst. 3 písm. d) až i)		příloha I body 6 až 12
čl. 8 odst. 3 písm. ia) až m)		příloha I body 14 až 20
článek 9		příloha I bod 22
příloha I		příloha II
čl. 49 odst. 2		příloha IV bod 1
čl. 49 odst. 2		příloha IV bod 4
čl. 49 odst. 3 první pododstavec		příloha IV bod 5
čl. 50 odst. 1		příloha IV bod 6
čl. 50 odst. 2 první pododstavec		příloha IV bod 7
článek 54		článek 65; příloha V
článek 11		příloha VI
článek 59		příloha VII body 1 až 7