

FARMACEUTICKÁ DOKUMENTACE VÝROBA A DOVOZ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ ZNAČENÍ OBALŮ

Ing. Lucie Zmatlíková
Ing. Dagmar Pospíšilová

Kapitola IV – Dokumentace k žádosti

Dokumentace k žádosti o povolení klinického hodnocení musí obsahovat všechny požadované dokumenty a informace nezbytné pro provedení ověření a posouzení podle kapitoly II a týkající se:

c) hodnocených léčivých přípravků a případně pomocných léčivých přípravků, a zejména jejich vlastností, označení na obalu, výroby a kontroly

Příloha I oddíl G

1.1 Údaje týkající se hodnoceného léčivého přípravku (LP):

- ☐ Údaje mohou být nahrazeny jinou dokumentací, kterou lze předložit samostatně nebo spolu se zjednodušenou dokumentací hodnoceného léčivého přípravku (viz. bod 1.2).
- ☐ Každý oddíl dokumentace hodnoceného léčivého přípravku uvádí podrobný obsah a slovníček pojmů.
- ☐ Informace v dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku jsou stručné. Dokumentace hodnoceného léčivého přípravku nesmí být zbytečně rozsáhlá.
- ☐ Údaje o kvalitě se předkládají logicky strukturované, jako je například formát modulu 3 společného technického dokumentu (CTD).

1.2 Zjednodušená dokumentace hodnoceného LP

Tabulka 1: Obsah zjednodušené dokumentace hodnoceného léčivého přípravku

Typy předchozího hodnocení	Údaje o kvalitě	Neklinické údaje	Klinické údaje
Hodnocený léčivý přípravek je registrován nebo má registraci v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků a používá se v klinickém hodnocení: — v rámci podmínek souhrnu údajů o přípravku			
— mimo rámec podmínek souhrnu údajů o přípravku	Souhrn údajů o přípravku	Pokud je to vhodné	Pokud je to vhodné
— po pozměnění (například zaslepení)	P + A	Souhrn údajů o přípravku	Souhrn údajů o přípravku
Jiná léková forma nebo síla hodnoceného léčivého přípravku je registrována nebo má registraci v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků a hodnocený léčivý přípravek dodává držitel registrace	Souhrn údajů o přípravku + P + A	Ano	Ano
Hodnocený léčivý přípravek není registrován a nemá registraci v zemi Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků, ale účinná látka je obsažena v registrovaném léčivém přípravku a — je dodávána tímtež výrobcem	Souhrn údajů o přípravku + P + A	Ano	Ano
— je dodávána jiným výrobcem	Souhrn údajů o přípravku+S+P+A	Ano	Ano
Hodnocený léčivý přípravek byl předmětem dřívější žádosti o povolení klinického hodnocení a byl registrován v dotčeném členském státě a nebyl pozměněn a — nejsou k dispozici žádné nové údaje od poslední změny žádosti o povolení klinického hodnocení	Odkaz na dříve předloženou dokumentaci		
— jsou k dispozici nové údaje od poslední změny žádosti o povolení klinického hodnocení	Nové údaje	Nové údaje	Nové údaje
— používá se za odlišných podmínek	Pokud je to vhodné	Pokud je to vhodné	Pokud je to vhodné

(S: údaje týkající se účinné látky; P: Údaje týkající se hodnoceného léčivého přípravku; A: další informace o výrobním zařízení a vybavení, hodnocení bezpečnosti cizích látek, nových pomocných látkách a roztocích pro rekonstituci a rozpouštědlech)

 Hodnocený LP je registrován nebo má platnou registraci v zemi ICH regionu

☐ V souladu se souhrnem údajů o přípravku (SmPC)

→ SmPC

☐ Mimo rámec podmínek SmPC

→ SmPC

→ P (= údaje týkající se hodnoceného léčivého přípravku)

→ A (= další informace o výrobním zařízení a vybavení, hodnocení bezpečnosti cizích látek, nových pomocných látkách a roztocích pro rekonstituci a rozpouštědlech)

☞ Jiná léková forma nebo síla hodnoceného léčivého přípravku je registrována nebo má registraci v zemi ICH regionu a hodnocený LP dodává držitel registrace

→ SmPC + P + A

☞ Hodnocený léčivý přípravek není registrován a nemá registraci v zemi ICH, ale účinná látka je obsažena v registrovaném léčivém přípravku

☐ LP je dodáván tímtéž výrobcem

→ SmPC + P + A

☐ LP je dodáván jiným výrobcem

→ SmPC + S (= údaje k účinné látce) + P + A

☞ Hodnocený léčivý přípravek byl předmětem dřívější žádosti o povolení klinického hodnocení a byl registrován v dotčeném členském státě a nebyl pozměněn a

- ☐ nejsou k dispozici žádné nové údaje od poslední změny žádosti o povolení klinického hodnocení
→ odkaz na dříve předloženou dokumentaci
- ☐ jsou k dispozici nové údaje od poslední změny žádosti o povolení klinického hodnocení
→ nové údaje
- ☐ používá se za odlišných podmínek
→ nové údaje pokud je to vhodné

Pokyn KLH-20 verze 5, příloha č. 5

☞ Hodnocený léčivý přípravek je v protokolu definován podle účinné látky nebo za použití kódu ATC
(*bod D.2.2 formuláře žádosti o klinické hodnocení*)

→ reprezentativní SmPC nebo

→ souhrnný dokument obsahující informace rovnocenné údajům v reprezentativním SmPC pro každou účinnou látku

1.3 Dokumentace pro placebo

- pouze údaje ke kvalitě
- žádná dokumentace, pokud má placebo totéž složení jako hodnocený léčivý přípravek (s výjimkou účinné látky), je vyráběno tímtéž výrobcem a není sterilní

Sekce H – Dokumentace pro pomocný LP

- ☐ Registrovaný v dotčeném členském státě
 - žádné údaje
- ☐ Neregistrovaný v dotčeném členském státě
 - platí požadavky v oddílech F+G

Kapitola IX – Výroba a dovoz hodnocených léčivých přípravků

Článek 61

1. Výroba a dovoz hodnocených LP v EU podléhá povolení.
2. Za účelem získání povolení musí žadatel splňovat tyto požadavky:
 - a) musí mít pro výrobu nebo dovoz k dispozici vhodné a dostatečné prostory, technické vybavení a kontrolní zařízení;
 - b) musí mít trvale a nepřetržitě k dispozici služby alespoň jedné kvalifikované osoby (podmínky kvalifikace stanovené v čl. 49 odst. 2 a 3 směrnice 2001/83/ES)
3. Žadatel v žádosti o povolení uvede:
 - ☐ druhy a lékové formy vyráběného nebo dováženého hodnoceného léčivého přípravku,
 - ☐ výrobní nebo dovozní operace, případně výrobní postup,
 - ☐ místo, kde mají být hodnocené léčivé přípravky vyráběny, nebo místo v Unii, kam mají být dováženy,
 - ☐ podrobné informace o kvalifikované osobě.

5. Odstavec 1 se nepoužije na žádný z těchto procesů (= není potřeba povolení k výrobě či dovozu)

- a) opětovné označení na obalu nebo opětovné balení, pokud jsou tyto činnosti prováděny v nemocnicích, zdravotních střediscích či na klinikách lékárníky nebo jinými osobami, které jsou v dotčeném členském státě oprávněny takové procesy provádět, a v případě, že jsou hodnocené léčivé přípravky určené k použití výhradně v nemocnicích, zdravotnických zařízeních či na klinikách, které se účastní téhož klinického hodnocení v tomtéž členském státě;
- b) příprava radiofarmak používaných jako diagnostické hodnocené léčivé přípravky, pokud je tento proces prováděn v nemocnicích, zdravotních zařízeních či na klinikách lékárníky nebo jinými osobami, které jsou v dotčeném členském státě oprávněny takový proces provádět, a v případě, že jsou hodnocené léčivé přípravky určené k použití výhradně v nemocnicích, zdravotnických zařízeních či na klinikách, které se účastní téhož klinického hodnocení v tomtéž členském státě;
- c) příprava léčivých přípravků uvedených čl. 3 odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES za účelem použití jako hodnocené léčivé přípravky, pokud je tento proces prováděn v nemocnicích, zdravotnických střediscích či na klinikách, které jsou v dotčeném členském státě oprávněny takové procesy provádět, a v případě, že jsou hodnocené léčivé přípravky určené k použití výhradně v nemocnicích, zdravotnických zařízeních či na klinikách, které se účastní téhož klinického hodnocení v tomtéž členském státě.

Příloha I oddíl F – dokumentace týkající se souladu se správnou výrobní praxí pro hodnocený léčivý přípravek

👁 LP je registrován a není změněn

→ žádná dokumentace

👁 LP není registrován a není vyráběn v Unii

→ kopie povolení podle článku 61 a

→ osvědčení kvalifikované osoby v Unii, že výroba je v souladu se správnou výrobní praxí

👁 Všechny ostatní případy

→ kopie povolení podle článku 61

Kapitola X – Označení na obalu

- ☞ Následující údaje musí být uvedeny na vnějším obalu a na vnitřním obalu neregistrovaného hodnoceného léčivého přípravku a neregistrovaného pomocného léčivého přípravku:
 - a) informace k identifikaci kontaktních osob nebo osob podílejících se na klinickém hodnocení;
 - b) informace k identifikaci klinického hodnocení;
 - c) informace k identifikaci léčivého přípravku;
 - d) informace související s použitím léčivého přípravku.
- ☞ Informace, které mají být uvedeny na vnějším a vnitřním obalu, musí zaručovat bezpečnost subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů získaných v klinickém hodnocení
- ☞ Informace, které mají být uvedeny na vnějším a vnitřním obalu, musí být zřetelně čitelné.
- ☞ Jazyk informací uvedených v označení na obalu určí dotčený členský stát. Léčivý přípravek může být označen v několika jazycích.
- ☞ Seznam informací uvedených na vnějším a vnitřním obalu je uveden **v příloze VI.**

PŘÍLOHA VI

A. NEREGISTROVANÉ HODNOCENÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Obecná pravidla:

1. Na vnitřním a vnějším obalu musí být uvedeny tyto údaje:
 - a) **název/jméno, adresa a telefonní číslo hlavního kontaktu** pro informace o přípravku, klinickém hodnocení a odslepení v případě naléhavé situace; tím může být zadavatel, smluvní výzkumná organizace nebo zkoušející (pro účely této přílohy dále jen „hlavní kontakt“);
 - b) **název účinné látky a její síla nebo účinnost**, a v případě zaslepených klinických hodnocení se název účinné látky objeví u názvu srovnávacího přípravku nebo placebo na obalu jak neregistrovaného léčivého přípravku, tak srovnávacího přípravku nebo placebo;
 - c) **léková forma, cesta podání, množství dávek**;
 - d) **číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu** a adjustační operace;

- a) **referenční kód klinického hodnocení** umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde;
- b) **identifikační číslo subjektu hodnocení** nebo číslo léčby a případně číslo návštěvy;
- c) **jméno zkoušejícího** (není-li zahrnuto v písmenech a) nebo e));
- d) **pokyny pro užívání** (lze odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající přípravek);
- e) **nápis „Pouze pro účely klinického hodnocení“** či podobná formulace;
- f) **podmínky uchovávání;**
- g) **doba použitelnosti** (datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc a rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoliv nejednoznačnost, a
- h) **nápis „Uchovávejte mimo dosah dětí“** s výjimkou přípravků používaných v takovém hodnocení, kde subjekty hodnocení nedostávají přípravek s sebou domů.

2. K objasnění některých výše uvedených informací lze použít též symboly nebo piktogramy. Lze uvést další informace, upozornění nebo pokyny pro zacházení s přípravkem.
3. Adresa a telefonní číslo hlavního kontaktu nemusí být na označení na obalu uvedeny, pokud subjekt hodnocení obdržel příbalovou informaci nebo kartu s těmito údaji a byl vyzván, aby je měl neustále při sobě.

Omezené označování na vnitřním obalu

Vnitřní a vnější obal poskytovaný společně

4. Pokud má být přípravek poskytnut subjektu hodnocení nebo osobě podávající léčivý přípravek ve vnitřním obalu společně s vnějším obalem a tyto obaly mají zůstat neodděleny, přičemž na vnějším obalu jsou uvedeny údaje podle oddílu A.1, uvedou se na vnitřním obalu (nebo na jakémkoliv uzavřeném dávkovači, který obsahuje vnitřní obal) tyto údaje:

- a) **název/jméno hlavního kontaktu;**
- b) **léková forma, cesta podání** (lze vynechat u pevných perorálních lékových forem), počet dávek a v případě klinických hodnocení, která se netýkají zaslepení označení, název/identifikátor a síla/účinnost;
- c) **číslo šarže a/nebo kód pro identifikaci obsahu** a adjustační operace;
27.5.2014 L 158/72 Úřední věstník Evropské unie CS
- d) **referenční kód klinického hodnocení** umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde;
- e) **identifikační číslo subjektu hodnocení** nebo číslo léčby a případně číslo návštěvy
- f) **doba použitelnosti** (datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc a rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoliv nejednoznačnost.

Malý vnitřní obal

5. Pokud má vnitřní obal podobu blistrů nebo malých jednotek, například ampulí, na nichž údaje požadované v oddílu A.1 nelze uvést, opatří se označením se zmíněnými údaji vnější obal. Na vnitřním obalu se uvedou tyto údaje:

- a) název/jméno hlavního kontaktu;**
- b) cesta podání** (lze vynechat u pevných perorálních lékových forem) a v případě klinických hodnocení, která se netýkají zaslepení označení, název/identifikátor a síla/účinnost;
- c) číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu** a adjustační operace;
- d) referenční kód klinického hodnocení** umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde;
- e) identifikační číslo subjektu hodnocení/číslo léčby a případně číslo návštěvy**
- f) doba použitelnosti** (datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc a rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoliv nejednoznačnost.

B. NEREGISTROVANÉ POMOCNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

6. Na vnitřním a vnějším obalu musí být uvedeny tyto údaje:

- a) **název/jméno hlavního kontaktu;**
- b) **název léčivého přípravku a dále jeho síla a léková forma;**
- c) **údaj o účinných látkách vyjádřený kvalitativně a kvantitativně na jednotku dávky;**
- d) **číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace;**
- e) **referenční kód klinického hodnocení** umožňující identifikaci místa klinického hodnocení, zkoušejícího a subjektu hodnocení;
- f) **pokyny pro užívání** (lze odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající přípravek);
- g) **nápis „Pouze pro účely klinického hodnocení“** či podobná formulace;
- h) **podmínky uchovávání**
- i) **doba použitelnosti** (datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení).

C. DODATEČNÉ OZNAČENÍ NA OBALU REGISTROVANÝCH HODNOCENÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

7. V souladu s čl. 67 odst. 2 se uvedou na vnitřním obalu (nebo na jakémkoliv uzavřeném dávkovači, který obsahuje vnitřní obal) tyto údaje:

- a) **název/jméno hlavního kontaktu;**
- b) **referenční kód klinického hodnocení** umožňující identifikaci místa klinického hodnocení, zkoušejícího, zadavatele a subjektu hodnocení;
- c) **nápis „Pouze pro účely klinického hodnocení“** či podobná formulace.

D. NAHRAZENÍ INFORMACÍ

8. Kterýkoliv z údajů uvedených v oddílech A, B a C, jiný než údaje uvedené v bodu 9, smí být na obalu přípravku vynechán a poskytnut jinými prostředky (například použitím centralizovaného elektronického systému randomizace, použitím centralizovaného informačního systému) za předpokladu, že není ohrožena bezpečnost subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů. Toto musí být odůvodněno v protokolu.

9. Údaje uvedené v následujících písmenech nesmí být na obalu přípravku vynechány:

a) odstavec 1, písmena b), c), d), f), j) a k) – **obecné informace**
název účinné látky, síla nebo účinnost, léková forma, cesta podání, počet dávek, číslo šarže nebo kód, identifikační číslo subjektu, podmínky uchovávání, doba použitelnosti

a) odstavec 4, písmena b), c), e) a f) – **vnitřní a vnější obal poskytovaný současně**

léková forma, cesta podání, číslo šarže nebo kód, identifikační číslo subjektu, doba použitelnosti

a) odstavec 5, písmena b), c), e) a f) – **malý vnitřní obal**
cesta podání, číslo šarže nebo kód, identifikační číslo subjektu, doba použitelnosti

a) odstavec 6, písmena b), d), e), h) a i) – **neregistrované pomocné léčivé přípravky**

název přípravku, síla, léková forma, číslo šarže nebo kód, referenční kód klinického hodnocení, podmínky uchovávání, doba použitelnosti

Novinky v klinickém nařízení

- 👁 Registrace přípravků se uznává jen ze zemí EHP a ICH, zatím ne ze zemí MRA
- 👁 Značení - doba použitelnosti musí být uvedena i na vnitřním obalu

Děkujeme za pozornost

