

## **REG-91 verze 3 - Pokyn pro oznámené subjekty, které žádají o vydání stanoviska k léčivu, které je integrální součástí zdravotnického prostředku**

**Tento pokyn nahrazuje pokyn REG-91 verze 2 s platností od 1. 2. 2024.**

Pokyn je vydáván na základě a v souladu s ustanovením § 13 odst. (2) písm. a) bod 5 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů a zákona č. 375/2022 Sb., o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro.

Pokyn má doporučující charakter.

### **Související legislativa:**

#### Právní předpisy Evropské unie:

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (dále jen „Směrnice 2001/83/ES“), ve znění pozdějších předpisů  
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 (dále jen „Nařízení o zdravotnických prostředcích“)

#### Národní právní předpisy:

Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“)

Zákon č. 375/2022 Sb., o zdravotnických prostředcích a o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro (dále jen „zákon č. 375/2022 Sb.“)

Zákon č. 90/2016 Sb., o posuzování shody stanovených výrobků při jejich dodávání na trh, ve znění pozdějších předpisů

Zákon č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů

#### Pokyny a doporučení (výčet není úplný, je nutno vzít v úvahu další aktuální pokyny a doporučení ve vztahu k vlastnostem a zamýšlenému použití daného zdravotnického prostředku):

UST-30 - Základní principy rozlišování humánních léčivých přípravků od jiných výrobků.

Pokyny Evropské komise týkající se zdravotnických prostředků.

EMA/CHMP/EWP/110540/2007 Guideline on the clinical and non-clinical evaluation during the consultation procedure on medicinal substance contained in drug-eluting (medicinal substance-eluting) coronary stents.

CHMP/QWP/227/02 Rev 3/Corr Guideline on Active Substance Master File Procedure.

ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process.

ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice.

### **Úvod**

Tento pokyn je určen oznámeným subjektům („Notified Bodies“, dále jen „NB“), které žádají o stanovisko k léčivu, které je integrální součástí zdravotnického prostředku. Zdravotnickým prostředkem se pro účely tohoto pokynu rozumí zdravotnický prostředek podle čl. 2 bodu 1 Nařízení o zdravotnických prostředcích, příslušenství zdravotnického prostředku podle čl. 2 bodu 2 Nařízení o zdravotnických prostředcích a výrobek uvedený v příloze č. XVI Nařízení o zdravotnických prostředcích. Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) je správním orgánem příslušným podle § 13 odst. 2 písm. a) bod 5 zákona o léčivech k vydání stanoviska k léčivu, které je integrální součástí zdravotnického prostředku, a to na žádost NB podle Nařízení o zdravotnických prostředcích, ve spojení se zákonem č. 375/2022 Sb.

Ústav ověřuje, zda použité léčivo splňuje požadavky bodu 12.1. Přílohy I Nařízení o zdravotnických prostředcích neboli zda kvalita, bezpečnost a užitečnost látky, která by při samostatném použití byla považována za léčivý přípravek ve smyslu čl. 1 bodu 2 Směrnice 2001/83/ES, byly ověřeny analogicky

s metodami uvedenými v příloze I Směrnice 2001/83/ES, jak je požadováno v příslušném postupu posuzování shody podle tohoto nařízení.

Před podáním žádosti o stanovisko žadatel (NB) ověřuje, že předmětný výrobek je zařazen do správné kategorie určující regulační režim, tedy že se jedná o zdravotnický prostředek třídy III.

## I. Důvod a účel žádosti o stanovisko

Pro zdravotnické prostředky (dále jen „ZP“) obsahující jako integrální součást léčivé látky, musí NB poté, co ověřil užitečnost léčivé látky jako součásti ZP v souvislosti s jeho určeným účelem použití, požádat regulační autoritu z členského státu EHS (dále jen „členský stát“) o stanovisko ke kvalitě a bezpečnosti léčivé látky včetně klinicky ověřeného rizika při začlenění dané látky do ZP. Regulační autoritou se zde rozumí autorita z členského státu odpovědná za schvalování žádostí o registraci léčivých přípravků před uvedením na trh. Je volbou NB, kterou regulační autoritu v rámci Evropské unie požádá o stanovisko. Pouze v případě, že ZP obsahuje krevní derivát, je nutno o stanovisko požádat Evropskou agenturu pro léčivé přípravky (dále jen „EMA“). Informace pro tento případ jsou dostupné na

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices/consultation-procedure-ancillary-medicinal-substances-medical-devices>.

Posouzením užitečnosti se rozumí zdůvodnění použití léčivé látky v souvislosti s určeným účelem použití ZP a schopnosti léčivé látky dosáhnout tohoto jeho účinku za současného posouzení, zda případná rizika (hledisko bezpečnosti) způsobená obsahem léčivé látky jsou zdůvodněna v souvislosti se zamýšleným přínosem ZP. Zpráva o užitečnosti by se měla zabývat všemi těmito aspekty a měla by je diskutovat, a NB by měl dojít k závěru, zda začlenění léčivé látky do ZP je akceptovatelné z hlediska užitečnosti a bezpečnosti či nikoliv.

V rámci stanoviska může Ústav zprostředkovat relevantní informace týkající se rizik v souvislosti s použitím léčivé látky (např. z farmakovigilančních údajů).

NB musí vzít v úvahu stanovisko Ústavu a po zvážení všech aspektů týkajících se poměru prospěšnost/riziko vydá či nevydá příslušný certifikát.

## II. Žádost o stanovisko a platba náhrady výdajů

Žádost se překládá na formuláři REG-92. Pro každý jednotlivý ZP, jehož integrální součástí je léčivo, se překládá samostatná žádost. Pouze v případě, že předmětem žádosti je skupina ZP (např. série katetrů ze stejného materiálu lišících se jen rozměry a obsahujících stejnou léčivou látku ve stejné nominální koncentraci), je možno předložit jednu souhrnnou žádost. Za vydání stanoviska (za každou žádost) je nutno uhradit částku představující náhradu výdajů uvedenou pod kódem R-013 v souladu s pokynem Ústavu *UST-29 Správní poplatky, náhrady výdajů za odborné úkony, náhrady za úkony spojené s poskytováním informací a náhrady za ostatní úkony* v jeho platné verzi. Podrobnosti k platbě lze najít na <http://www.sukl.cz/sukl/uhrada-nahrad-vydaju-za-odborne-ukony-provaden-na-zadost>.

Před podáním žádosti je možno požádat o ústní či písemnou konzultaci. Informace, jak žádat o konzultaci, lze najít na <http://www.sukl.cz/sukl/konzultace-sukl>.

## III. Požadavky na dokumentaci předkládanou NB (oznámeným subjektem) se žádostí o stanovisko

**Dokumentace k žádosti** se předkládá v anglickém, českém nebo slovenském jazyce.

- Přes portál CESP:

Dokumentace se předkládá zkomprimovaná do jednoho souboru ve formátu ZIP. V tomto ZIP souboru nesmí být umístěn žádný další zkomprimovaný soubor. Je nezbytné, aby adresář eCTD byl zkomprimován včetně kořenového adresáře.

- Přes e-podatelnou:

Dokumentace se předkládá zkomprimovaná do jednoho souboru ve formátu ZIP, bez použití hesla. V tomto ZIP souboru nesmí být umístěn žádný další zkomprimovaný soubor. Je nezbytné, aby adresář eCTD nebo NeeS byl zkomprimován včetně kořenového adresáře.

Prostřednictvím e-podatelný je možné zasílat pouze dokumentaci, která je v komprimované podobě menší než 15 MB. Dokumentace se odesílá na adresu [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz) podepsaná uznávaným elektronickým podpisem oprávněné osoby.

- **Přes datovou schránku:**

Dokumentace v eCTD formátu podávaná prostřednictvím datové schránky se předkládá nezkomprimovaná.

Prostřednictvím datové schránky je možné zasílat pouze dokumentaci, která je menší než 10 MB.

- **Na elektronickém nosiči dat (CD nebo DVD):**

Spolu s nosiči dat se předkládá průvodní dopis, který obsahuje přehledný seznam informací obsažených na všech nosičích předložených v rámci dané žádosti, včetně údaje o celkovém počtu přiložených elektronických nosičů dat a použitém elektronickém formátu, a vyplněný formulář žádosti. CD nebo DVD musí být označeno alespoň základními identifikačními údaji (název ZP, výrobce ZP, číselné označení nosiče dat/celkový počet - např. 1/3, 2/3 a 3/3). Formulář žádosti a průvodní dopis se kromě elektronické podoby předkládá i v tištěné podobě s originálním podpisem. K žádosti se přiloží potvrzení o zaplacení náhrady výdajů.

**Dokumentace** se předkládá ve formátu eCTD („Common Technical Documentation“); příslušný pokyn lze najít na

[https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf).

Při sestavování dokumentace je nutno vzít v úvahu pokyny zveřejněné Evropskou komisí na Eudralexu, viz

[https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-3\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-3_en).

Ústav nemůže zaručit, že dokumentace, která nebude předložena v požadovaném formátu CTD nebo nebude vyhovovat výše uvedeným technickým požadavkům, bude posouzena dle harmonogramu uvedeného níže.

Před podáním žádosti o stanovisko Ústavu NB ověří užitečnost léčivé látky v ZP (připraví zprávu o užitečnosti léčivé látky v ZP) a zkontroluje, že dokumenty dodané výrobcem ZP obsahují speciální část dokumentace týkající se léčivé látky obsažené v ZP (podrobněji níže). Teprve poté předloží Ústavu příslušnou žádost včetně dokumentace, kopie zprávy a dalších příloh vyjmenovaných ve formuláři žádosti.

#### IV. Řízení žádosti o stanovisko

O přijetí validní žádosti je NB informován e-mailem (do 14 dnů od obdržení), ve kterém je uvedena spisová značka, pod kterou je žádost vedena. V případě, že se žádosti nebyly předloženy požadované přílohy, nebo je nutno předložit další žádost, protože se jedná o více ZP, které nemohou být posuzovány pod jednou spisovou značkou, je žadateli (NB) odeslána výzva k doplnění údajů a dokumentace se lhůtou 30 dnů na doplnění. Ve výzvě je žadatel poučen o důsledcích, které nastanou, nedoplní-li údaje a podklady ve stanovené lhůtě. V případě, že do 30 dnů od odeslání výzvy Ústav neobdrží požadované doplnění, může odeslat NB oznámení o nevyhovění žádosti.

Od data, kdy byla Ústavu dodána úplná dokumentace, je žádost považována za validní a Ústav má 210 dnů na posouzení včetně vypracování závěrečného stanoviska. Na posouzení se podílí farmaceutický posuzovatel, který posuzuje kvalitu léčivé látky, a klinický posuzovatel, který posuzuje preklinickou dokumentaci, klinickou dokumentaci a zprávu NB o užitečnosti léčivé látky v ZP. Klinický posuzovatel současně zhodnotí poměr prospěšnosti a rizik, přičemž bere v úvahu také relevantní farmakovigilanční údaje, pokud je potřeba.

Pokud nejsou předloženy údaje dostatečné k vydání stanoviska, odešle Ústav nejpozději 90. den výzvu k doplnění podkladů. Do doby, než je Ústavu doručeno doplnění, lhůta na vydání stanoviska neběží. Lhůta na doplnění je stanovena nejvýše na 90 dnů.

Ústav do 60 dnů od obdržení doplnění posoudí dokumentaci a informuje NB o výsledku posouzení, tj. vydá buď kladné, nebo záporné stanovisko, případně odešle druhou výzvu k doplnění s lhůtou nejvýše 60 dnů na doplnění. Následně Ústav do 60 dnů od obdržení doplněnou dokumentaci posoudí a vydá buď kladné, nebo záporné stanovisko. Ve výjimečných případech, pokud doplnění není úplné, může Ústav opakovat požadavek na doplnění se lhůtou 60 dnů, přičemž na posouzení doplňku a vydání stanoviska má pak 60 dnů.

V odůvodněných případech může NB na žádost výrobce ZP požádat Ústav o prodloužení lhůty na doplnění, a to před uplynutím lhůty 90/60 dnů na doplnění. Ústav se k této žádosti vyjádří formou sdělení k žádosti o

stanovisko, které odešle e-mailem do 5 dnů od obdržení žádosti o prodloužení lhůty na doplnění.

V případě rozsáhlého doplnění dokumentace (např. v rozsahu odpovídajícím celé farmaceutické, preklinické nebo klinické části dokumentace nebo jejich větších částí) nemůže Ústav zaručit dodržení lhůty pro posouzení tohoto doplnění dle výše uvedeného harmonogramu.

Stanovisko může obsahovat doporučení pro NB, aby na výrobci ZP požadoval např. prohlášení, že dokončí stabilitní studie a v případě výsledků mimo specifikaci tyto ohlásí NB, spolu s návrhem opáření. Tato data předá NB Ústavu k posouzení.

#### **Harmonogram řízení:**

Den -14: obdržení žádosti

Den 0: validní žádost

Den 90: posouzení – stanovisko, nebo výzva k doplnění

Den 150: posouzení – stanovisko, nebo výzva k doplnění

Den 210: posouzení – stanovisko

## **V. Dokumentace předkládaná Ústavu**

### **Formulář žádosti s přílohami**

K vyplněnému formuláři REG-92 se přiloží průvodní dopis, potvrzení o provedené náhradě výdajů, zpráva o užitečnosti léčivé látky ve zdravotnickém prostředí vypracovaná NB a další dokumenty vyjmenované v žádosti.

### **Dokumentace**

Dokumentace týkající se léčivé látky musí obsahovat všechny relevantní kapitoly předepsané CTD formátem, nicméně především pro známé léčivé látky nejsou obvykle vyžadována všechna původní data a postačující jsou odkazy na literaturu, přičemž je nutno předložit kopie plného znění (fulltexty) článků. Vynechání údajů musí být vždy zdůvodněno.

Pro nové léčivé látky nebo pro látky použité nezavedeným způsobem jsou vyžadovány úplné údaje dle Přílohy 1 Směrnice 2001/83/ES.

Na stránkách EMA je zveřejněna řada pokynů, týkajících se kvality, bezpečnosti a účinnosti léčivých látek v léčivých přípravcích, které je třeba vzít v úvahu při sestavování dokumentace – viz „Scientific guidelines“ na

[Scientific guidelines | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines)

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines>

Jedná se o doporučení, která nemusí být naprosto striktně dodržována, ale v případě, že byl zvolen jiný přístup, je nutno ho zdůvodnit.

Pro efektivní průběh vyřízení žádosti Ústav důrazně doporučuje, aby byla předkládána jen dokumentace relevantní pro léčivou látku podle níže uvedených bodů:

#### **1. Obecná informace**

Obecný popis ZP včetně výrobcem deklarovaného účelu použití léčivé látky ve zdravotnickém prostředí a kritického zhodnocení výsledků posouzení rizik.

#### **2. Dokumentace týkající se kvality**

##### **2.1 Dokumentace pro samotnou léčivou látku/y:**

Předloží se CTD Modul 2.3. (celkový souhrn o jakosti neboli „Quality Overall Summary“) a relevantní části CTD Modulu 3 (Modul 3.2.S).

Modul 3.2.S se předloží jedním ze tří způsobů (v žádosti se příslušný způsob označí):

- **Úplná informace o léčivé látce:** veškeré informace jsou výrobcem léčivé látky poskytnuty výrobcí ZP a jsou pak součástí dokumentace zaslané NB na Ústav k posouzení, požadavky na dokumentaci jsou stanoveny

v pokynu <https://www.ema.europa.eu/en/chemistry-active-substances-chemistry-new-active-substances>

- **Základní dokument o léčivé látce („Active Substance Master File“, dále jen ASMF)**, za využití „Active substance Master File Procedure“ (ASMF procedura) viz pokyn <https://www.ema.europa.eu/en/active-substance-master-file-procedure>

NB by měl ověřit, zda byl ASMF skutečně jeho držitelem odeslán přímo Ústavu. Žádost nebude považována za validní, dokud nebude mít Ústav k dispozici ASMF spolu s dopisem, kterým držitel ASMF zmocňuje Ústav k posouzení jeho ASMF v souvislosti s předmětným zdravotnickým prostředkem (tzv. „Letter of Access“). Pro novou žádost o stanovisko je nutno předložit:

Průvodní dopis, otevřenou část („Applicants Part“), uzavřenou část („Restricted Part“), zprávu experta o kvalitě (Quality Overall Summary), Letter of Access.

ASMF procedura není aplikovatelná na látky biologického původu.

- **Certifikát shody s monografií Evropského lékopisu (CEP)**

Zda byl pro léčivou látku z daného výrobního místa vystaven CEP, lze ověřit na: [https://extranet.edqm.eu/publications/recherches\\_CEP.shtml](https://extranet.edqm.eu/publications/recherches_CEP.shtml).

Pro sestavení dokumentace k léčivé látce je doporučeno řídit se pokynem „Summary of Requirements for active substance in the quality part of the dossier“.

[Summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier - Scientific guideline | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/summary-requirements-active-substances-quality-part-dossier-scientific-guideline)

<https://www.ema.europa.eu/en/summary-requirements-active-substances-quality-part-dossier-scientific-guideline>

V případě látky, pro niž existuje monografie v Evropském lékopise (Ph.Eur.), musí být specifikace látky ve shodě s touto monografií, případně by měla být doplněna o další zkoušky – stanovení obsahu nečistot, zbytkových rozpouštědel, katalyzátorů, dále je třeba předložit výsledky stabilitní studie dokládající re-test periodu nebo dobu použitelnosti. Pokud je předložen CEP, na kterém je uvedena re-test perioda, není nutno stabilitní studii předkládat.

Pro léčivé látky zvířecího původu je vyžadováno prohlášení k zabezpečení vůči riziku přenosu TSE („transmissible spongiform encephalopathy“).

## 2.2 Dokumentace pro léčivou látku/y ve zdravotnickém prostředku:

Pro léčivou látku obsaženou ve zdravotnickém prostředku je požadována dokumentace dle níže uvedených kapitol (tuto strukturu dokumentace není nutno dodržet v případě, že je předkládána ve formátu CTD):

### 1. Kvalitativní a kvantitativní složení

Popis léčivé látky a její množství v ZP s uvedením dolního a horního limitu pro obsah, obsah všech dalších složek (stabilizátory, polymery...).

### 2. Popis výrobního procesu

Podrobný popis je uveden v části dokumentace pro NB, zde je požadován pouze popis týkající se zabudování léčivé látky do ZP.

### 3. Kontrola léčivé látky

Specifikace léčivé látky v ZP zahrnující zkoušky na totožnost a obsah léčivé látky, obsah nečistot pocházejících z léčivé látky, popis kontrolních metod pro léčivou látku v ZP a jejich validace.

### 4. Kontrolní zkoušky v průběhu procesu výroby

Jsou požadovány informace týkající se inkorporace léčivé látky do ZP. Vhodné je předložit souhrn validačních zpráv dokládajících, že výrobní proces zaručí výrobu zdravotnického prostředku s kontrolovaným a konzistentním obsahem léčivé látky.

### 5. Konečná specifikace léčivé látky v ZP

Specifikace léčivé látky v ZP zahrnující zkoušky na totožnost a obsah léčivé látky, obsah nečistot pocházejících z léčivé látky, rychlost uvolňování léčivé látky, pokud je relevantní, popis kontrolních metod pro léčivou látku v ZP a jejich validace.

### 6. Stabilitní studie

Studie dokládající požadovanou funkci léčivé látky v ZP po celou navrhovanou dobu použitelnosti za doporučeného způsobu uchování, kdy je nutno vzít v úvahu případné interakce s ostatními materiály

ZP a rozklad léčivé látky.

## 7. Ostatní

V případě použití lidských/zvířecích materiálů je nutno předložit zhodnocení případného rizika virové kontaminace zdravotnického prostředku viry a priony.

## 3. Neklinická dokumentace

Předložená dokumentace týkající se neklinických informací o léčivu, které je integrální součástí zdravotnického prostředku, má obsahovat kapitoly uvedené níže. Celkový souhrn předkládaných neklinických informací k posuzovanému ZP se předloží v samostatném dokumentu Neklinický přehled („Non-clinical overview“):

### a) Neklinická farmakologie

#### i. Farmakodynamika:

Tato část se zabývá zamýšleným účinkem (účinky) léčivé látky z pohledu jejího začlenění do zdravotnického prostředku. V dokumentaci je potřeba uvést jak obecné farmakodynamické vlastnosti dané léčivé látky, tak farmakodynamická data týkající se použití léčivé látky jako integrální součásti ZP. Lze předložit jak literární data, tak farmakodynamické studie s daným ZP, podle povahy ZP a účelu použití.

#### ii. Farmakokinetika:

Dle typu a povahy ZP je vhodné zabývat se následujícími oblastmi, nebo některými z nich:

- Popis schématu lokální a systémové expozice léčivé látky.
- Pokud dochází k fluktuaci expozice (AUC), je třeba vzít v úvahu i maximální plazmatickou hladinu léčivé látky v organismu a dobu trvání expozice.
- Pokud připadá v úvahu, že potenciální hladiny systémové expozice mohou představovat bezpečnostní riziko, je třeba stanovit maximální plazmatickou koncentraci a vzít v úvahu individuální variabilitu.
- Pro nové léčivé látky je třeba předložit informace o uvolňování léčivé látky ze ZP, a pokud je to relevantní, i údaje o následné absorpci, distribuci, metabolismu a exkreci (AUC a případně metabolity, pokud je to relevantní).

V odůvodněných případech je třeba předložit farmakokinetickou studii provedenou s posuzovaným ZP obsahujícím léčivou látku.

### b) Biokompatibilita

V rámci biologického hodnocení zdravotnického prostředku se předkládají testy biokompatibility vymezené v evropské normě ISO 10993. Rozsah požadovaného biologického hodnocení závisí na konkrétní kategorii ZP, povaze styku s lidským organismem a době styku s tělem, viz příloha A k evropské normě ISO 10993-1.

Součástí testů biokompatibility je mj. hodnocení těchto parametrů:

- Toxicita

Předkládají se údaje o toxicitě po jednorázovém podání/použití, toxicitě po opakovaném podání, genotoxicitě, karcinogenitě, reprodukční a vývojové toxicitě. Pokud je to vzhledem k použití daného ZP relevantní, předkládají se i údaje o subchronické a chronické toxicitě. Lze se též odkázat na známý toxikologický profil léčivé látky. V případě nové léčivé látky je třeba vždy předložit výsledky toxikologických testů. Ty mohou zahrnovat informace o toxicitě a biokompatibilitě ZP získané z hodnocení dle evropské normy ISO 10993.

- Místní snášenlivost

Posouzení místní snášenlivosti má zásadní význam, neboť cesta podání (expozice) léčivé látky se může lišit oproti jejímu obvyklému podání. Je třeba předložit výsledky testování ZP podle evropské normy ISO 10993, nebo pokud je to vhodné, informace z vědecké literatury. Výběr zkoušek, vynechání některých zkoušek nebo doložení snášenlivosti na základě literárních dat je nutno příslušně odůvodnit.

#### 4. Klinická dokumentace

Protože se jedná o ZP třídy III, klinická data mají tvořit část dokumentace předkládané NB podle Nařízení o zdravotnických prostředcích. Tato data se mají zabývat požadavky pro klinické hodnocení ZP s integrovanou léčivou látkou.

Tato data by se měla zabývat bezpečností ZP jako jeho celku, a zároveň užitečností a účinností léčivé látky ve ZP, která by měla být posouzena v rámci klinického zhodnocení/klinických zkoušek ZP s integrovanou léčivou látkou.

Celkový souhrn předkládaných klinických dat k posuzovanému ZP se předloží v samostatném dokumentu Klinický přehled („Clinical overview“).

Klinická dokumentace má ověřit užitečnost přidání léčivé látky ke zdravotnickému prostředku. Klinická data mohou sestávat buď z kritického zhodnocení vědecké literatury, kdy byla prokázána ekvivalence („essential similarity“) posuzovaného ZP s obdobnými ZP, které mají prokázanou bezpečnost a účinnost, a data demonstrují soulad se základními požadavky („Essential Requirements“), nebo z výsledků klinických studií provedených s posuzovaným ZP, nebo z kombinace obou těchto variant.

Současně mohou být předloženy odkazy na literaturu, souhrny klinických zkušeností, výsledky klinických studií se samotným ZP, samotným léčivým přípravkem nebo se ZP obsahujícím léčivou látku. Předložená data by měla vysvětlit, proč byla léčivá látka přidána ke zdravotnickému prostředku, a identifikovat pacienty profitující z kombinace ZP s léčivou látkou oproti samotnému ZP, a měla by dále obsahovat popis mechanismu účinku ZP a léčivé látky a mechanismus účinku kombinovaného výrobku.

Vhodná metodologie pro klinické zkoušky zdravotnických prostředků je popsána v evropské normě ISO 14155: 2020 – „Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice“.

Pro některé typy výrobků, např. antimikrobiální krytí ran, je třeba předložit také *in vitro* data pro průkaz antimikrobiálních účinků.

Pozornost je třeba věnovat také specifickým pokynům, které mj. vymezují specifické požadavky na neklinickou a klinickou dokumentaci pro určité typy zdravotnických prostředků s léčivou látkou, jako jsou např. koronární stenty uvolňující léčivou látku, intrauterinní tělíska obsahující měď apod. viz např. pokyn „Clinical and non-clinical evaluation during the consultation procedure on medicinal substance contained in drug-eluting (medicinal substance-eluting) coronary stents“ (EMA/CHMP/EWP/110540/2007).

[Clinical and non-clinical evaluation during the consultation procedure on medicinal substances contained in drug-eluting \(medicinal-substance-eluting\) coronary stents - Scientific guideline | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/clinical-and-non-clinical-evaluation-during-consultation-procedure-medicinal-substances-contained-drug-eluting-medicinal-substance-eluting-coronary-stents-scientific-guideline)

<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-and-non-clinical-evaluation-during-consultation-procedure-medicinal-substances-contained-drug-eluting-medicinal-substance-eluting-coronary-stents-scientific-guideline>

#### 5. Návod k použití

Vždy musí být předložen návod k použití určený pro zdravotnické pracovníky. Předkládá se v anglickém jazyce, v případě ZP určených pro český trh též v českém jazyce.

Indikace (tj. zamýšlené použití) a tvrzení uvedená v návodu k použití musí vycházet z předložených neklinických a klinických dat a musí s nimi být zcela v souladu.

Návod k použití musí mimo jiné obsahovat dostatečné informace o kontraindikacích a upozorněních pro použití k zajištění bezpečného používání předmětného ZP z hlediska přítomnosti léčivé látky v tomto ZP.

#### VI. Následná žádost o stanovisko (změny)

Jsou-li prováděny změny u léčivé látky, zejména pokud jde o její výrobní postup, musí být o změnách informován NB, který požádá o odborné stanovisko Ústav, aby bylo potvrzeno, že jakost a bezpečnost léčivé látky je zachována. Ústav přihlíží k údajům o užitečnosti začlenění léčivé látky do ZP, které uvedl NB za účelem zajištění, že změny nemají žádný negativní dopad na stanovené riziko při začlenění léčivé látky do ZP.

Jedná se např. o změnu výrobce léčivé látky, významnou změnu ve výrobě léčivé látky, změnu specifikace léčivé látky nebo změnu kontrolních metod, změnu ve výrobě ZP týkající se začlenění léčivé látky do ZP, rozšíření doby použitelnosti ZP, změny v provedení ZP (design), které mohou mít vliv na dostupnost nebo uvolňování léčivé látky (např. změna povrchu ZP, změna velikosti ZP za současného zvýšení obsahu léčivé

látky).

Následná žádost o stanovisko se předkládá na formuláři REG-93.

Za vydání následného stanoviska je nutno uhradit náhradu výdajů uvedenou pod kódem R-050 v souladu s pokynem Ústavu *UST-29 Správní poplatky, náhrady výdajů za odborné úkony, náhrady za úkony spojené s poskytováním informací a náhrady za ostatní úkony* v jeho platné verzi. Podrobnosti k platbě lze najít na <http://www.sukl.cz/sukl/uhrada-nahrad-vydaju-za-odborne-ukony-provadene-na-zadost>.

Proces řízení o vydání stanoviska ke změně je obdobný jako původní proces, lhůta na posouzení je 60 dnů od data, kdy je žádost shledána úplnou.

Změny v kvalitativním nebo kvantitativním složení léčivé látky nebo léčivých látek, včetně záměny sole, esteru, komplexu nebo derivátu léčivé látky za jinou nebo jiný, vyžadují nové úplné posouzení na základě nové žádosti o stanovisko.

Změny nebo přidání indikace nebo indikací a změny nebo přidání cesty podání vyžadují opět nové úplné posouzení na základě nové žádosti o stanovisko.

## VII. Kontakty

Adresa pro doručení žádosti o stanovisko:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

**Odbor posuzování farmaceutické dokumentace (OPF)**

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Česká republika

Dotazy: **Odbor posuzování farmaceutické dokumentace (OPF)**

e-mail: [opf@sukl.cz](mailto:opf@sukl.cz)