

REG-91 verze 1 - Pokyn pro autorizované osoby, které žádají o vydání stanoviska k léčivu, které je integrální součástí zdravotnického prostředku

Tento pokyn nahrazuje pokyn REG-91 s platností od 1.5. 2017

Pokyn je vydáván na základě a v souladu s ustanovením § 13, odst. (2), písm. a), bod 5 zákona č. 378/2007 Sb. a zákona č. 268/2014 Sb.

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
Směrnice Evropského parlamentu a Rady 93/42/EHS ze dne 14. června 1993 o zdravotnických prostředcích, ve znění pozdějších předpisů

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 90/385/EHS ze dne 20. června 1990 o sblížení právních předpisů členských států týkajících se aktivních implantabilních zdravotnických prostředků ve znění pozdějších předpisů

Národní právní předpisy:

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

zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů

nařízení vlády č. 54/2015 Sb., o technických požadavcích na zdravotnické prostředky

nařízení vlády č. 55/2015 Sb., o technických požadavcích na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky

zákon č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky, ve znění pozdějších předpisů

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

Pokyny a doporučení:

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

MEDDEV 2.1/3 - EC Guidance document on Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivatives

MEDDEV 2.7.1 – Guidelines on Medical Devices – Clinical Evaluation: a Guide for Manufacturers and Notified Bodies

MEDDEV 2.7.1 Appendix 1 – Clinical Evaluation of Coronary Stents

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

Úvod

Tento pokyn je určen autorizovaným osobám (notifikovaným zkušebnám, Notified Bodies, dále jen „NB“), které žádají o stanovisko k léčivu, které je integrální součástí zdravotnického prostředku. Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) je správním orgánem příslušným podle § 13 odst. 2 písm. a) bod 5 zákona o

lécivech k vydání stanoviska k léčivu, které je integrální součástí zdravotnického prostředku, a to na žádost autorizované osoby podle zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky, ve znění pozdějších předpisů, ve spojení se zákonem č. 268/2015 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů.

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.

Požadavky na předkládanou dokumentaci a proces vydání stanoviska vycházejí z pokynu MEDDEV 2.1/3: EC Guidance document on „Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivatives“ (dále jen „MEDDEV“) zohledňujícím požadavky The Council Directive 90/385/EEC on Active Implantable Medical Devices a The Council Directive 93/42/EEC on Medical Devices. V pokynu MEDDEV je žádost o stanovisko nazývána „consultation“. Pro účely tohoto pokynu je léčivo, tedy látka, která může být při samostatném použití považována za léčivý přípravek, a působí na organismus účinkem, který je pomocný k účinku zdravotnického prostředku, nazývána léčivou látkou.

I. Důvod a účel žádosti o stanovisko

Pro zdravotnické prostředky (dále jen „ZP“) obsahující jako integrální součást léčivou látku, musí NB poté, co ověřila užitečnost léčivé látky jako součásti zdravotnického prostředku 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 zdravotnického prostředku. 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 EMA. Informace pro tento případ jsou dostupné na

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000523.jsp&%20mid=WC0b01ac05800267b9%20%20.

Posouzením užitečnosti se rozumí zdůvodnění použití léčivé látky v souvislosti s určeným účelem použití zdravotnického prostředku 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 zdravotnického prostředku. Zpráva o užitečnosti by se měla zabývat všemi těmito aspekty a měla by je diskutovat, a autorizovaná osoba by měla dojít k závěru, zda začlenění léčivé látky do zdravotnického prostředku 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 benefit/riziko vydá či nevydá příslušný certifikát.

II. Žádost o stanovisko a platba náhrady výdajů

Žádost se překládá na formuláři F-REG-92. Pro každý jednotlivý ZP, jehož integrální součástí je léčivá látka, 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 autorizovanou osobou se žádostí o stanovisko

Dokumentace k žádosti se předkládá v anglickém, českém nebo slovenském jazyce 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 použitým elektronickým 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 k léčivé látce se předkládá, v souladu s pokynem MEDDEV, ve formátu CTD (Common Technical Documentation); příslušný pokyn lze najít na http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf. Při sestavování dokumentace je nutno vzít v úvahu pokyny pro žadatele zveřejněné Evropskou komisí v Eudralexu – viz

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.

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 informována e-mailem (do 14 dnů od obdržení), ve kterém je uvedena spisová značka, pod kterou je žádost vedena. V případě, že se žádostí 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 (autorizované osobě) 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 autorizované osobě 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 benefit/riziko, přičemž bere v úvahu také relevantní farmakovigilanční údaje, pokud je potřeba.

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

V případě, že předložená dokumentace vykazuje zásadní nedostatky, které lze považovat za neodstranitelné, sdělí Ústav žadateli, že stanovisko nelze vydat, a zároveň sdělí důvody, které k tomuto závěru vedly.

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 doplněné dokumentace Ústav doplnění posoudí a vydá buď kladné, nebo záporné stanovisko.

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.

V případě, že ve stanovené lhůtě Ústav neobdrží příslušnou dokumentaci, nemůže stanovisko vydat, a odešle autorizované osobě sdělení o nevyhovění žádosti.

Požadavky na doplněnou dokumentaci jsou stejné jako na původní dokumentaci (viz bod III.).

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 budou NB předána 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 F-REG-92 se přiloží průvodní dopis, potvrzení o provedené náhradě výdajů, zpráva o užitečnosti léčivé látky ve zdravotnickém prostředku vypracovaná NB a další dokumenty vyjmenované v žádosti. Formulář žádosti a průvodní dopis se kromě elektronické podoby předkládá i v tištěné podobě s originálním podpisem.

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 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp.

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 prostředku 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
- **Základní dokument o léčivé látce (Active Substance Master File, ASMF),** za využití Active substance Master File Procedure (ASMF procedura) viz pokyn http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129994.pdf)

NB by měla 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 .

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

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002813.pdf.

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 uchovávání, 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 farmakokinetická 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 hladinu 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 autorizovanými osobami podle Přílohy II nebo III příslušné směrnice. Tato data se mají zabývat požadavky pro klinické hodnocení ZP s integrovanou léčivou látkou stanovenými v Příloze X směrnice 93/42/EHS. Tato data by se měla zabývat bezpečností ZP jako jeho celku. Užitečnost/účinnost léčivé látky ve ZP by měla být posouzena v rámci klinického zhodnocení.

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 neklinických a 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 14155:2011 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice.

Pro některé typy výrobků, např. antimikrobiální krytí ran, je třeba předložit *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. EMEA guideline on the 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); MEDDEV 2.7.1 Appendix 1 – Clinical Evaluation of Coronary Stents); The Cu380A Intrauterine Contraceptive Device (IUD): Specification, Prequalification and Guidelines for Procurement (2010).

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 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 obsahovat dostatečné informace o kontraindikacích a upozorněních pro použití k zajištění bezpečného používání předmětného ZP.

VI. Následná žádost o stanovisko (změny)

Jsou-li prováděny změny na léčivé látce, zejména pokud jde o její výrobní postup, musí být o změnách informována autorizovaná osoba, která 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 zdravotnického prostředku, které uvedla autorizovaná osoba za účelem zajištění, že změny nemají žádný negativní dopad na stanovené riziko při začlenění léčivé látky do zdravotnického prostředku.

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 F-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 s tím, že snahou Ústavu je žádost posoudit do 60 dnů od doby, kdy je žádost shledána úplnou. Tato lhůta může být modifikována dle rozsahu posouzení.

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

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Česká republika

Dotazy:

Ing. Helena Daněčková

Telefon: +420 272 185 805

e-mail: helena.daneckova@sukl.cz