

## LEK-12 verze 1 Podmínky pro klinická hodnocení léčivých přípravků v lékárnách

Tento pokyn nahrazuje pokyn LEK-12 s platností od 1. 1. 2018.

Pokyn je vydáván na základě a v souladu s ustanovením § 56 odst. 13 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů.

Pokyn je právně závazný.

Tímto pokynem jsou vymezeny a blíže upřesněny podmínky pro příjem, přípravu, úpravu, kontrolu, přepravu, uchovávání, vydávání a vedení dokumentace hodnocených léčivých přípravků používaných v rámci provádění klinických hodnocení ohlášených/schválených na základě § 55 odst. 4 a 5 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů a v návaznosti na povinnosti zadavatele vyplývající z § 19 vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. Pokyn je určen především pro lékárny, dále pro zadavatele, smluvní výzkumné organizace (CRO), zkoušející, poskytovatele zdravotních služeb a další subjekty, které se účastní klinického hodnocení.

Databáze schválených klinických hodnocení je dostupná na webových stránkách SÚKL (<http://www.sukl.cz/modules/evaluation/>).

### **Požadavky na zacházení s hodnocenými léčivými přípravky vychází ze:**

- zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“)
- směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES
- vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (dále jen „vyhláška č. 226/2008 Sb.“)
- vyhlášky č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv
- vyhlášky č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky, ve znění pozdějších předpisů (dál jen „vyhláška č. 84/2008 Sb.“)
- vyhlášky č. 54/2008 Sb., o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 54/2008 Sb.“)
- vyhlášky č. 415/2017 Sb., k provedení některých ustanovení zákona o léčivech týkajících se elektronických receptů
- zákona č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon č. 167/1998 Sb.“)
- vyhlášky č. 123/2006 Sb., o evidenci a dokumentaci návykových látek a přípravků, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 123/2006 Sb.“)

### **Užité zkratky:**

KH – klinické hodnocení humánních léčivých přípravků

HLP – hodnocený léčivý přípravek

LP – léčivý přípravek

IP/IS – informace pro pacienta a Informovaný souhlas

CRO – smluvní výzkumná organizace

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

### **Vymezení pojmů:**

**Hodnocený léčivý přípravek** – léková forma léčivé látky nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek (placebo), které se testují nebo používají pro srovnání v KH. HLP může být i již registrovaný LP, pokud se používá nebo vyrábí (včetně změn složení lékové formy nebo obalu) způsobem,

který se liší od registrované podoby LP, nebo pokud se používá pro neregistrovanou indikaci nebo za účelem získání dalších informací o registrované variantě LP.

**Zadavatel** – fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování KH; může jím být pouze osoba, která má bydliště nebo je usazena na území České republiky nebo některého z členských států EU, popřípadě osoba, která ustanovila oprávněného zástupce splňujícího tuto podmínku.

**CRO** – Smluvní výzkumná organizace – osoba nebo organizace (obchodní, akademická nebo jiná) ve smluvním vztahu k zadavateli, která zajišťuje plnění jedné nebo více povinností nebo funkcí zadavatele, vztahujících se ke KH.

**Subjekt hodnocení** – fyzická osoba, která se účastní KH, buď jako příjemce HLP nebo jako člen srovnávací nebo kontrolní skupiny, kterému není HLP podáván.

### **Postup:**

Zadavatel zajistí, aby se KH uskutečnilo za podmínek a při dodržení požadavků správné distribuční praxe, správné lékárenské praxe a správné klinické praxe.

### **Distribuce HLP**

Zadavatel je povinen zajistit podmínky dodání HLP do lékárny, která se podílí na KH, v souladu s pravidly správné distribuční praxe.

Pokud je před podáním nutná příprava HLP (neúměrně náročná nebo nebezpečná úprava, příprava sterilních LP), musí být dodány do lékárny, která je pro daný typ přípravy dle závazného stanoviska k technickému a věcnému vybavení oprávněna (např. radiofarmaka se připravují na pracovištích nukleární medicíny).

Lékárna může rovněž pro zadavatele zajišťovat přebalení (přeznačení) léčivých přípravků použitých pro KH v souladu s § 57 odst. 1 zákona o léčivech (např. značení srovnávacího léčivého přípravku nebo použití registrovaného LP) s doplněním chybějících údajů dle § 19 odst. 2 vyhlášky č. 226/2008 Sb. (viz dále). Pokud lékárna provádí balení a značení HLP schválených pro zaslepenou studii KH, např. srovnávacího přípravku, uplatní se postupy dle pokynu VYR-32 Doplněk 13 (bod 19 až 25).

### **Příjem HLP**

Příjemce (lékárna) provede kontrolu dodržení teplotních podmínek po dobu přepravy (zásilky s termolabilními HLP musí být vybaveny záznamovým zařízením, nebo musí mít zadavatel validovaný postup pro dodržení předepsaného teplotního rozmezí při přepravě), kontrolu celistvosti a nepoškození zásilky a obsahu zásilky, při zjištěném nesouladu se postupuje podle pokynů zadavatele. Dokumentace je vedena v písemné nebo elektronické podobě.

### **Označování**

Zadavatel musí zajistit označení HLP v souladu s požadavky § 19 odst. 2 vyhlášky č. 226/2008 Sb. HLP musí být označeny na vnějším i vnitřním obalu.

Na každém balení HLP musí být uvedeno „Pouze pro účely klinického hodnocení“ nebo obdobná formulace a identifikace KH (EudraCT Number).

Na obalu HLP jsou dále uvedeny následující údaje:

- a) název zadavatele, smluvního výzkumného pracoviště nebo zkoušejícího;
- b) léková forma, cesta podání, množství dávek, v případě otevřeného KH i název a síla LP;
- c) číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu;
- d) referenční kód KH umožňující identifikaci KH (např. *číslo protokolu, EudraCT Number*), místa KH, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uvedeno jinde;
- e) identifikační číslo subjektu hodnocení, popřípadě číslo léčby a případně číslo návštěvy;
- f) jméno zkoušejícího, pokud není zahrnuto v označení podle písmene a) nebo d), pokyny pro užívání, s tím, že lze odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající HLP;
- g) podmínky uchovávání;
- h) doba použitelnosti (spotřebujte do, datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc a rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoli nejednoznačnost;

- i) text „Uchovávejte mimo dosah dětí“ kromě HLP, které jsou subjektům hodnocení podávány pod dohledem zkoušejícího.

### **Uchovávání**

HLP se uchovávají za podmínek stanovených výrobcem nebo zadavatelem KH. Musí být uchovávány odděleně od ostatních LP způsobem umožňujícím odlišit HLP z jednotlivých klinických hodnocení (ideálně samostatná uzamykatelná místnost, popř. alespoň samostatné skříně nebo police – HLP umístěny do boxů, kartonů s jednoznačnou identifikací; obdobně termolabilní HLP, pokud nelze uchovávat v samostatné chladničce, je nutno viditelně označit „LP pro klinické hodnocení“).

Dodržování teploty se průběžně kontroluje, dle pokynů zadavatele – kontinuálně nebo v pravidelných intervalech, popř. je požadováno připojení chladničky na signalizační zařízení (alarm). Záznamy o kontrole podmínek uchovávání jsou vedeny dle pokynu zadavatele – v písemné nebo elektronické podobě.

HLP mají být přednostně uchovávány v lékárně. V případě, že to provoz lékárny neumožňuje (např. nutná 24-hodinová dostupnost), mohou být HLP vydány zkoušejícímu, který je uchovává na svém pracovišti/v centru. Je vhodné, aby farmaceut ověřil podmínky uchovávání v centru, v němž se KH uskutečňuje. Zadavatel může požadovat pravidelné kontroly farmaceutem.

### **Příprava a úprava HLP**

**Úpravou HLP** se rozumí ředění HLP, rozpouštění nebo ředění sirupů, prášku pro přípravu injekčních přípravků a přidávání injekčních roztoků do infuzí, pokud jsou prováděny v obalech určených k tomuto účelu nebo v případě sterilních LP pomocí zdravotnických prostředků zaručujících sterilitu.

Běžnou úpravu smí provádět i zkoušející (resp. studijní sestra).

- úpravu HLP lze provádět pouze v lékárnách nebo u poskytovatelů zdravotních služeb;
- postup pro úpravu stanovuje zadavatel, HLP mohou být upravovány pouze za podmínek schválených pro provádění KH.

Činnosti spojené s úpravou musí být dokumentovány, a to v listinné nebo elektronické podobě.

**Přípravou HLP** se rozumí příprava, včetně neúměrně náročné nebo nebezpečné úpravy jako je úprava radiofarmak, injekčně podávaných cytostatik, LP pro genovou terapii nebo LP určených pro parenterální výživu.

- přípravu HLP lze provádět pouze v lékárnách, na pracovištích nukleární medicíny (radiofarmaka) nebo na imunologických nebo mikrobiologických pracovištích poskytovatelů zdravotních služeb (humánní autogenní vakcíny);
- postup pro přípravu stanovuje zadavatel, příprava musí probíhat za podmínek uvedených v dokumentaci KH;

Pracoviště připravující HLP je povinno postupovat v souladu se schváleným standardním operačním postupem nebo technologickým předpisem včetně vedení záznamů o přípravě v listinné nebo elektronické podobě.

Zadavatel zajistí, aby se dodávky upravených nebo připravených HLP z lékárny do zdravotnického zařízení (centra KH) uskutečňovaly za podmínek, které neovlivní jakost, účinnost a bezpečnost HLP.

**Označování a kontrolu HLP** provádí připravující pracoviště podle požadavků zadavatele, minimálně však v rozsahu požadavků § 8 odst. 7 a § 9 vyhlášky č. 84/2008 Sb.

### **Výdej**

Způsob výdeje, oprávněné příjemce vydávaných HLP a způsob evidence výdeje stanoví zadavatel. HLP smí být vydány pouze určeným členům studijního týmu (zkoušejícím/studijním sestřám) nebo subjektu hodnocení (v takovém případě musí předat informace ke správnému použití – lze předat písemné pokyny k užívání, příbalovou informaci).

Výdej HLP je možný na žádanku nebo na recept v listinné nebo elektronické podobě – musí obsahovat všechny požadované náležitosti dle vyhlášky č. 54/2008 Sb., s uvedením textu „Pro účely klinického

hodnocení“ a přesné označení (identifikaci) KH; žádanka/listinný recept se při výdeji opatří datem a podpisem vydávající osoby, žádanka rovněž podpisem přebírající osoby. Na jeden lékařský předpis lze učinit pouze jeden výdej HLP, výdej nelze opakovat, HLP musí být předepsán samostatně (ne s ostatní medikací).

Dokumentace výdeje HLP zahrnuje evidenci skladových zásob, příjmu a výdeje jednotlivých položek umožňujících rozlišit lékovou formu, sílu a velikost balení včetně data výdeje, čísla šarže nebo identifikačního kódu a doby použitelnosti HLP.

### **Likvidace**

HLP nevydané (nepoužité) nebo nepoužitelné (po uplynutí doby použitelnosti, poškozené a nevyhovující jakosti) musí být v lékárně příslušně označeny a uloženy odděleně. Ve zdravotnickém zařízení (centru) jsou nespotřebované HLP evidovány v záznamech subjektu hodnocení, nevracejí se do lékárny. Likvidaci HLP zajišťuje zpravidla zadavatel, v souladu s platnými právními předpisy.

U cytotoxických látek nelze uchovávat jejich zbytky (likvidují se ihned společně s ostatními cytostatiky).

### **Dokumentace**

Lékárna zajistí, aby dokumentaci k HLP jednotlivých KH vedl předem určený pracovník lékárny nebo jeho zástupce v době nepřítomnosti. Dokumentace činností prováděných lékárnou je vedena dle požadavků zadavatele, a to elektronicky nebo na formulářích poskytnutých zadavatelem, minimálně však v rozsahu požadavků § 22 vyhlášky č. 84/2008 Sb. Kdykoli musí být možné doložit aktuální stav HLP, jejich pohyb a dodržení pravidel správné klinické praxe a správné lékárenské praxe.

Lékárna vede dokumentaci KH tak, aby nemohlo dojít k její záměně nebo případnému zneužití. Lékárna zajistí oddělený prostor pro účely provádění auditu/monitoringu/inspekce nebo kontroly správnosti vedení dokumentace KH tak, aby pracovníci zadavatele, resp. CRO, neměli přístup k dokumentaci jiných KH.

Dokumentaci v lékárně tvoří:

- seznam KH, kterých se lékárna účastní – pro každé KH uvádět: název KH, zadavatele, identifikaci KH (EudraCT Number, číslo protokolu), jméno zkoušejícího, místo provádění KH, jména odpovědných farmaceutů (měli by být min. 2 pro zajištění zastupitelnosti), datum zahájení KH, aktuální stav (zahájeno x ukončeno); seznam může být v elektronické podobě, má být pravidelně aktualizován;
- evidence skladových zásob – záznamy o příjmu a výdeji umožňující rozlišit lékovou formu, sílu a velikost balení, včetně data příjmu a výdeje, čísla šarže (nebo identifikačního kódu) a doby použitelnosti HLP, evidence musí být vedena min. v rozsahu požadavků § 22 vyhlášky č. 84/2008 Sb.;
- dokumentace a záznamy o přebalování/značení HLP;
- záznamy o úpravě a přípravě HLP;
- záznamy o kontrole teploty uchovávání HLP;
- standardní operační postupy – obecný SOP pro práci s HLP v lékárně (zdravotnickém zařízení), SOP pro konkrétní KH;
- technologické předpisy (nebo standardní operační postupy) pro úpravu a přípravu HLP;
- lékařské předpisy (žádanky, recepty);
- záznamy o seznámení se s dokumentací KH, resp. příslušným SOP, záznamy o proškolení členů studijního týmu;
- ostatní záznamy – o jakékoli další manipulaci s HLP (přemístění do jiné chladničky, vrácení zadavateli), záznamy o reklamaci a stahování, záznamy o podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky, záznamy o případných neshodách v dokumentaci nebo při provádění KH.

### **HLP zařazené mezi omamné a psychotropní látky**

*(příloha č. 1, 3, 4 a 5 nařízení vlády o seznamech návykových látek)*

Uchovávají se v uzamčených místnostech nebo v pevně ukotvených nepřenositelných uzamykatelných schránkách z oceli, pro každé KH by měl být samostatný trezor, nebo v rámci jednoho trezoru musí být HLP uloženy odděleně od ostatních LP, a současně jednotlivé HLP určené pro různá KH oddělené od sebe navzájem.

HLP obsahující omamné a psychotropní látky se vydávají na žádanky nebo recepty s modrým pruhem.

Záznamy o jejich příjmu a výdeji se vedou v evidenčních knihách dle požadavků vyhlášky č. 123/2006 Sb., včetně provádění měsíčních inventur a zasílání ročního hlášení na SÚKL dle zákona č. 167/1998 Sb. Jedna evidenční kniha je určena pro evidenci pouze jednoho KH.

**Za proškolení** všech členů studijního týmu k danému KH a zajištění standardních postupů pro zacházení s HLP odpovídá zkoušející. Vhodná je pravidelná účast členů studijního týmu na školení správné klinické praxe (GCP) s dokladem o jeho absolvování.