

VYHLÁŠKA č. 86/2008 Sb.
ze dne 26. února 2008

o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv

Ministerstvo zdravotnictví a Ministerstvo zemědělství stanoví podle § 114 odst. 2 a k provedení § 23 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech):

§ 1

Úvodní ustanovení

Tato vyhláška zapracovává příslušné předpisy Evropských společenství¹⁾ a upravuje postupy pro neklinické zkoušení bezpečnosti léčiv při provádění laboratorních zkoušek podle zásad správné laboratorní praxe (dále jen „zásady“), které jsou uvedeny v příloze této vyhlášky.

§ 2

Zrušuje se vyhláška Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 504/2000 Sb., kterou se stanoví správná laboratorní praxe v oblasti léčiv.

§ 3

Tato vyhláška nabývá účinnosti dnem jejího vyhlášení.

Ministr zdravotnictví:
MUDr. Julínek, MBA v. r.

Ministr zemědělství:
Mgr. Gandalovič v. r.

1) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/9/ES ze dne 11. února 2004 o inspekci a ověřování správné laboratorní praxe (SLP).

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES ze dne 11. února 2004 o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se zásad správné laboratorní praxe a ověřování použití těchto zásad u zkoušek prováděných s chemickými látkami.

Příloha k vyhlášce č. 86/2008 Sb.

A. ZÁSADY SPRÁVNÉ LABORATORNÍ PRAXE

ČÁST I

ÚVODNÍ USTANOVENÍ

1. Výklad pojmů

Pro účely těchto zásad se rozumí

- a) testovacím zařízením - osoby, prostory a vybavení, které jsou nezbytné k provádění studií; v případě studií prováděných na více místech se testovacím zařízením rozumí místo, kde se nachází vedoucí studie a veškerá jednotlivá testovací místa, která se jednotlivě nebo jako celek mohou považovat za testovací zařízení,
- b) testovacím místem - místo, kde se provádějí jednotlivé fáze studie,
- c) vedoucím testovacího zařízení - fyzická osoba, popřípadě fyzické osoby, které odpovídají za organizaci a činnost testovacího zařízení v souladu s touto vyhláškou a mají potřebné pravomoci k zajištění činností uvedených v části II, bodu 1, podbodu 1.1 přílohy této vyhlášky,
- d) vedoucím testovacího místa - fyzická osoba, která zajišťuje, že fáze studie, za kterou odpovídá, se provádí v souladu s touto vyhláškou; vedoucí testovacího místa je ustanoven v případě, že studie probíhá na více místech,
- e) zadavatelem – fyzická nebo právnická osoba, která si objednává, finančně zajišťuje a předkládá k posouzení studii,
- f) vedoucím studie - fyzická osoba, která je odpovědná za celkové provedení studie a má potřebné pravomoci k zajištění činností uvedených v části II, bodu 1, podbodu 1.2 přílohy této vyhlášky,
- g) vedoucím dílčího zkoušení - fyzická osoba, která, pokud studie probíhá na více místech, jedná jménem vedoucího studie a odpovídá za vymezené fáze studie,
- h) programem zabezpečování jakosti – systém jistění jakosti výsledků studií ve shodě s těmito zásadami prováděný zaměstnanci nezávislymi na těchto studiích; tento systém je určen a dokumentován postupy schvalovanými vedoucím testovacího zařízení,
- i) standardními operačními postupy - postupy popisující, jak provádět zkoušky nebo činnosti, které nejsou podrobně uvedeny v plánu studie nebo ve zkušebních pokynech; tyto postupy jsou určeny a schvalovány vedoucím testovacího zařízení,
- j) seznamem studií – seznam probíhajících a ukončených studií s informacemi o druhu studií, datech zahájení a ukončení, testovacím systémem, metodě použití testované látky a jménu vedoucího studie; tyto informace slouží k plánování činností a ke sledování studií v testovacím zařízení,

- k) studií - zkouška nebo soubor zkoušek, jimiž se za laboratorních podmínek nebo v prostředí, kde se studie provádí, testuje testovaná položka s cílem získat údaje o jejích vlastnostech a bezpečnosti za účelem předložení příslušnému úřadu hodnotícímu bezpečnost a další vlastnosti léčiv²⁾,
- l) krátkodobou studií - studie prováděná v krátkém časovém rozmezí určeném počtem dní a nepřesahující období jednoho měsíce za použití rutinních a široce používaných metod,
- m) plánem studie - dokument, který vymezuje cíl studie a návrh jejího experimentálního provedení, včetně doplňků,
- n) doplňkem plánu studie - dokumentovaná zamýšlená změna plánu studie po datu zahájení studie,
- o) odchylkou od plánu studie - nezamýšlená změna oproti plánu studie po datu zahájení studie,
- p) testovacím systémem - jakýkoli biologický, chemický nebo fyzikální systém nebo jejich kombinace použité ve studii,
- q) primárními údaji - veškeré původní záznamy a dokumentace nebo jejich ověřené kopie, jež byly v testovacím zařízení získány jako výsledek pozorování a činností během studie; primárními údaji mohou být zejména fotografie, mikrofilmy nebo kopie mikroštitků, záznamy na elektronických nosičích, diktovaná pozorování, záznamy z automatických přístrojů nebo záznamy na jakýchkoli jiných médiích uchovávajících údaje, která se běžně považují za bezpečná pro uchovávání informací na dobu uvedenou v části II, bodu 10 přílohy této vyhlášky,
- r) vzorkem testovacího systému - jakýkoli materiál, který je získán z testovacího systému za účelem zkoušení, hodnocení nebo uchovávání,
- s) datem zahájení studie - den, kdy vedoucí studie podepsal plán studie,
- t) datem experimentálního zahájení studie - den, kdy byly získány první údaje vztahující se ke studii,
- u) datem experimentálního ukončení studie - poslední den, kdy byly získány údaje vztahující se ke studii,
- v) datem ukončení studie - den, kdy vedoucí studie podepsal závěrečnou zprávu,
- w) testovanou položkou - materiál, který je předmětem studie,
- x) referenční položkou - materiál, který se použije za účelem porovnání s testovanou položkou,
- y) šarží - specifické množství nebo část testované nebo referenční položky, připravené v definovaném výrobním cyklu takovým způsobem, že lze předpokládat její jednotné vlastnosti, a je náležitě označena,

z) nosičem - jakákoli látka, s níž je testovaná nebo referenční položka smíchána, nebo v níž je rozpouštěna či rozptýlena za účelem usnadnění její aplikace do testovacího systému.

2. Rozsah

Podle zásad se postupuje při neklinickém zkoušení testovaných položek obsažených v humánních či veterinárních léčivech. Tyto testované položky jsou přírodního původu, biologického původu anebo syntetické chemikálie; mohou být též živými organismy. Účelem zkoušení těchto testovaných položek je získat údaje o jejich vlastnostech a bezpečnosti s ohledem na zdraví lidí, zvířat a životní prostředí.

Neklinické studie bezpečnosti s dopadem na zdraví a životní prostředí (dále jen „studie“) zahrnuté v těchto zásadách se týkají prací prováděných v laboratořích testovacích zařízení, sklenících a na polích.

Tyto zásady se vztahují na veškeré studie vyžadované za účelem registrace léčivých přípravků.

ČÁST II

JEDNOTLIVÉ ČÁSTI ZÁSAD³⁾

1. Organizace a zaměstnanci testovacího zařízení

1.1 Vedoucí testovacího zařízení

1.1.1 Vedoucí testovacího zařízení zajišťuje v příslušném testovacím zařízení dodržování těchto zásad.

1.1.2 Vedoucí testovacího zařízení v rámci své působnosti zajišťuje

- a) že je k dispozici dokument, který jej určuje jako osobu, jež nese odpovědnost za vedení testovacího zařízení, v souladu s těmito zásadami,
- b) že jsou k dispozici kvalifikovaní zaměstnanci, jakož i prostory, vybavení a materiály umožňující včasné a řádné provedení studie,
- c) vedení dokumentace o kvalifikaci, výcviku a praxi všech odborných a technických zaměstnanců, včetně popisů jejich práce,
- d) že zaměstnanci rozumí činnostem, které mají vykonávat, a pokud je to nutné, zaměstnance vyškolí,
- e) že jsou vypracovány a dodržovány technicky platné standardní operační postupy, a tyto postupy, ať již původní či revidované, schvaluje
- f) že je uplatňován program zabezpečování jakosti, včetně určení osob odpovědných za tento program, a dále zajišťuje, že zabezpečování jakosti se provádí v souladu s těmito zásadami,

- g) před zahájením každé studie ustanovení vedoucího studie, který má příslušnou kvalifikaci, výcvik a praxi; náhrada vedoucího studie probíhá podle stanovených postupů a je dokumentována,
- h) v případě provádění studie na více místech, ustanovení vedoucího dílčího zkoušení, který má příslušnou kvalifikaci, výcvik a praxi, aby mohl dohlížet na jemu svěřené fáze studie; náhrada vedoucího dílčího zkoušení probíhá podle stanovených postupů a je dokumentována,
- i) dokumentované schválení plánu studie vedoucím studie,
- j) že vedoucí studie zpřístupnil schválený plán studie zaměstnancům zabezpečujících jakost,
- k) uchovávání všech platných i neplatných verzí standardních operačních postupů alespoň v jednom exempláři,
- l) ustanovení zaměstnance odpovědného za vedení registratury,
- m) evidenci studií a uchovávání jejich seznamu,
- n) že dodávky do testovacího zařízení splňují požadavky pro jejich užití ve studii,
- o) že u studie probíhající na více místech existují jednoznačné způsoby výměny informací mezi vedoucím studie, vedoucím dílčího zkoušení, vedoucím programu zabezpečování jakosti a dalšími zaměstnanci podílejícími se na studii,
- p) charakterizaci testovaných a referenčních položek.

1.1.3 Vedoucí testovacího zařízení v rámci své působnosti stanovuje postupy, které zaručují, že počítačové systémy jsou vhodné pro zamýšlený účel a jsou validovány, používány a udržovány v souladu s těmito zásadami.

1.1.4 Vedoucí testovacího místa přebírá v daném testovacím místě odpovědnost za zajišťování činností vedoucího testovacího zařízení, s výjimkou činností uvedených v podbodě 1.1.2 písm. g), i), j) a o).

1.2 Vedoucí studie

1.2.1 Vedoucí studie je jedinou řídicí osobou studie a odpovídá za celkové provedení a za závěrečnou zprávu studie.

1.2.2 Vedoucí studie v rámci své působnosti schvaluje plán studie a veškeré doplňky plánu studie a tyto opatřuje svým podpisem a datem.

1.2.3 Vedoucí studie v rámci své působnosti zajišťuje, že

- a) zaměstnanci zabezpečující jakost mají včas k dispozici kopii plánu studie a veškerých jeho doplňků,
- b) zaměstnanci, kteří se podílejí na studii, mají k dispozici plán studie před jejím experimentálním zahájením, veškeré jeho doplňky a standardní operační postupy,

c) v plánu studie probíhající na více místech a její závěrečné zprávě jsou určeny a definovány úlohy všech vedoucích dílčích zkoušení, veškerých testovacích zařízení a testovacích míst, kde se studie provádí,

d) se dodržují postupy uvedené v plánu studie, posuzuje a dokumentuje vliv veškerých odchylek od plánu studie na jakost a integritu studie, a pokud je to nutné, provádí nápravná opatření; v průběhu studie hodnotí a potvrzuje odchylky od standardních operačních postupů,

e) veškeré získané primární údaje jsou úplně dokumentovány a zaznamenávány,

f) počítačové systémy použité ve studii jsou validovány,

g) po ukončení studie jsou ukládány: plán studie, závěrečná zpráva, primární údaje a podpurný materiál.

1.2.4 Vedoucí studie účinně spolupracuje se zaměstnanci zabezpečujícími jakost v průběhu studie.

1.2.5 Vedoucí studie stvrzuje svým podpisem s uvedením jeho data závěrečnou zprávu a tím přebírá odpovědnost za platnost údajů a uvede rozsah souladu studie s těmito zásadami.

1.3 Vedoucí dílčího zkoušení

Vedoucí dílčího zkoušení zajišťuje, že jemu svěřené fáze studie se provádějí v souladu s těmito zásadami. Odpovědnost vedoucího studie za celkové provedení studie nemůže být přenesena na vedoucího dílčího zkoušení; zejména nemůže být přenesena odpovědnost za schválení plánu studie a jeho dodatků, schválení závěrečné zprávy a konstatování, že byly dodržovány tyto zásady.

1.4 Zaměstnanci provádějící studii

1.4.1 Všichni zaměstnanci, kteří provádějí studii, musí být obeznámeni s těmi částmi zásad, které se týkají jejich úlohy ve studii.

1.4.2 Zaměstnanci provádějící studii mají přístup k plánu studie a příslušným standardním operačním postupům, které používají při provádění studie. Odpovídají za to, že budou postupovat podle těchto dokumentů. Jakoukoli odchylku od těchto dokumentů je nutné zaznamenat a oznámit vedoucímu studie, popřípadě vedoucímu dílčího zkoušení.

1.4.3 Zaměstnanci provádějící studii jsou odpovědní za neprodlené a přesné zaznamenávání primárních údajů, za jakost těchto údajů a za dodržování těchto zásad.

1.4.4 Zaměstnanci provádějící studii dodržují opatření pro minimalizaci ohrožení svého zdraví a pro zajištění integrity studie. Zaměstnanci oznamují vedoucímu studie změny svého zdravotního stavu. Vedoucí studie vyřadí zaměstnance z těch činností, které mohou ovlivnit studii.

2. Program zabezpečování jakosti

2.1 Obecně

2.1.1 Testovací zařízení má dokumentovaný program zabezpečování jakosti zaručující, že studie jsou prováděny v souladu s těmito zásadami.

2.1.2 Program zabezpečování jakosti je prováděn zaměstnancem nebo zaměstnanci, kteří jsou přímo podřízeni vedoucímu testovacího zařízení a jsou dobře obeznámeni s testovacími postupy.

2.1.3 Zaměstnanci, kteří zabezpečují jakost dané studie, se nemohou podílet na jejím provádění.

2.2 Zaměstnanci zabezpečující jakost

2.2.1 Zaměstnanci zabezpečující jakost v rámci své působnosti:

a) uchovávají kopie veškerých odsouhlasených plánů studií a standardní operační postupy, které se používají v testovacím zařízení, a mají přístup k současně platné kopii seznamu studií,

b) ověřují, že plán studie obsahuje informace požadované pro dosažení souladu s těmito zásadami; toto ověření se dokumentuje,

c) provádějí inspekce za účelem zjištění, zda veškeré studie probíhají v souladu s těmito zásadami; inspekcemi také zjišťují, zda zaměstnanci provádějící studii mají k dispozici a řídí se plány studií a standardními operačními postupy; inspekce se rozdělují do tří kategorií, které se popíší ve standardních operačních postupech programu zabezpečování jakosti, a to:

1. inspekce studií,

2. inspekce prostor a zařízení,

3. inspekce procesů;

zápisy o inspekcích podle bodů 1 až 3 se uchovávají,

d) kontrolují závěrečné zprávy a stvrzují, že metody, postupy a pozorování jsou popsány věrně a přesně a že zaznamenané výsledky přesně a úplně odrážejí primární údaje studií,

e) neprodleně hlásí veškeré výsledky inspekcí vedoucímu testovacího zařízení a vedoucímu studii, popřípadě také vedoucímu dílčího zkoušení a vedoucímu testovacího místa,

f) vystavují a stvrzují podpisem prohlášení přikládané k závěrečné zprávě, které uvádí kategorie inspekcí a data jejich uskutečnění, včetně fáze inspektované studie, data oznámení výsledků inspekcí vedoucímu testovacího zařízení a vedoucímu studii, popřípadě také vedoucímu dílčího zkoušení; toto prohlášení rovněž potvrzuje, že závěrečná zpráva odráží primární údaje.

3. Prostory

3.1 Obecně

3.1.1 Testovací zařízení má prostory takové velikosti, konstrukce a umístění, aby vyhovovaly

požadavkům studie a aby byly minimalizovány rušivé faktory, které mohou nepříznivě ovlivnit platnost studie.

3.1.2 Prostory jsou uspořádány tak, aby stupeň oddělení různých činností zajistil řádné provedení každé studie.

3.2 Prostory pro testovací systémy

3.2.1 Prostory pro testovací systémy mají takový počet místností nebo sekcí, aby se zajistilo oddělení testovacích systémů a jednotlivých projektů, používajících materiály nebo organismy, o nichž je známo nebo jsou podezřelé, že jsou biologicky nebezpečné.

3.2.2 K dispozici jsou místnosti nebo sekce pro diagnostiku, léčení a kontrolu onemocnění, aby se zajistilo, že nedojde k nepřijatelnému zhoršení testovacích systémů.

3.2.3 K dispozici jsou skladovací prostory pro zásoby a zařízení. Skladovací prostory jsou odděleny od místností nebo sekcí, v nichž se nacházejí testovací systémy, a musí zabezpečit náležitou ochranu před napadením škůdci, kontaminací a znehodnocením.

3.3 Prostory pro zacházení se testovanými a referenčními položkami

3.3.1 Jsou vyčleněny oddělené prostory pro příjem a ukládání testovaných a referenčních položek a pro míšení testovaných položek s nosičem, aby se zabránilo kontaminaci nebo záměnám.

3.3.2 Skladovací prostory pro testované položky jsou oddělené od prostor pro testovací systémy tak, aby byla zachována totožnost, koncentrace, čistota a stabilita testovaných položek a bylo zajištěno bezpečné skladování nebezpečných látek.

3.4 Prostory pro registratury

Prostory pro registratury jsou vybaveny tak, aby zajišťovaly bezpečné uskladnění a vyhledávání plánů studií, primárních údajů, závěrečných zpráv, vzorků testovaných položek a vzorků testovacích systémů. Konstrukce registratur a podmínky ukládání se navrhuje tak, aby chránily uložený materiál před předčasným znehodnocením.

3.5 Odstraňování odpadů⁴⁾

Manipulace s odpady a jejich odstraňování probíhá tak, aby nebyla ohrožena integrita studií a zahrnuje zajištění prostor pro sběr, ukládání a odstraňování odpadů a postupy pro dekontaminaci a přepravu.

4. Přístroje, materiály a činidla

4.1 Přístroje, včetně validovaných počítačových systémů, používané pro získávání, ukládání a vyvolávání údajů a pro sledování prostředí souvisejícího se studií, mají konstrukci a kapacitu úměrnou potřebám studie.

4.2 Přístroje používané ve studii jsou pravidelně kontrolovány, čištěny, udržovány a kalibrovány podle standardních operačních postupů. Záznamy o těchto činnostech se uchovávají. Kalibrace, pokud je to možné, má návaznost ke standardům měření v České republice nebo mezinárodním standardům měření.

4.3 Přístroje a materiály použité ve studii neovlivní nežádoucím způsobem testovací systémy.

4.4 Chemikálie, činidla a roztoky se označují názvem, popřípadě koncentrací, dále údajem o době použitelnosti a instrukcemi o specifických skladovacích podmínkách. Rovněž jsou k dispozici údaje týkající se původu, data přípravy a stability. Dobu použitelnosti lze prodloužit na základě dokumentovaného zkoušení nebo analýzy.

5. Testovací systémy

5.1 Fyzikální a chemické testovací systémy Umístění a vlastnosti přístrojů používaných k získávání chemických a fyzikálních údajů odpovídají potřebám studie; jejich konstrukce a kapacita je úměrná účelu použití.

Zajistí se integrita fyzikálních a chemických testovacích systémů.

5.2 Biologické testovací systémy

5.2.1 Vytvoří a udržují se řádné podmínky pro umístění, ustájení, ošetřování a manipulaci s biologickými testovacími systémy, aby se zaručila jakost údajů.

5.2.2 Nově získané zvířecí a rostlinné testovací systémy se izolují, dokud není vyhodnocen jejich zdravotní stav. Pokud se objeví neobvyklý úhyn nebo onemocnění, daná dodávka se nepoužije pro studie a případně se testovací systémy usmrtí v souladu s jiným právním předpisem⁵⁾. Při experimentálním zahájení studie jsou testovací systémy prosté jakýchkoli onemocnění nebo stavů, které by mohly nepříznivě ovlivnit účel nebo průběh studie. Testovací systémy, které během studie onemocní nebo se zraní, se izolují nebo léčí, pokud je to nutné pro zachování integrity studie. Veškeré diagnózy a léčba jakýchkoli onemocnění před nebo v průběhu studie se zaznamenávají.

5.2.3 Záznamy o zdroji, datu a podmínkách dodávky testovacích systémů se uchovávají.

5.2.4 Biologické testovací systémy se navykají na testovací podmínky přiměřenou dobu před prvním podáním (aplikací) testované nebo referenční položky.

5.2.5 Veškeré informace, které jsou potřebné k řádné identifikaci testovacích systémů, se uvádějí na jejich klecích nebo nádobách. Individuální testovací systémy, které jsou v průběhu studie vyjmuty z klecí nebo nádob, se dle možností označí.

5.2.6 Způsob používání podestýlky a čištění klecí a nádob pro testovací systémy musí být v souladu s jiným právním předpisem⁶⁾.

5.2.7 Testovací systémy, které se používají v polních studiích, se umísťují tak, aby se zabránilo narušení studie rozprašeným postřikem a předchozím použitím přípravků na ochranu rostlin⁷⁾.

6. Testované a referenční položky

6.1 Příjem, manipulace, vzorkování a uskladnění

6.1.1 Zaznamenávají se a uchovávají údaje charakterizující testované a referenční položky,

data jejich příjmu, doby použitelnosti, přijatá množství a množství použita ve studiích.

6.1.2 Manipulace, vzorkování a uskladnění se provádějí tak, aby se vyloučila případná záměna a kontaminace a zabezpečil se přijatelný stupeň homogenity a stability.

6.1.3 Skladovací nádoby se označují identifikační informací, dobou použitelnosti a zvláštními instrukcemi o skladování.

6.2 Charakterizace

6.2.1 Každá testovaná a referenční položka je příslušně identifikována a charakterizována, např. kódem, číslem CAS (Chemical Abstracts Service Registry Number), názvem nebo biologickými, fyzikálními a chemickými parametry.

6.2.2 Pro každou studii je známa totožnost testované nebo referenční položky, včetně čísla šarže, čistoty, koncentrace nebo dalších parametrů, které každou šarži příslušně definují.

6.2.3 V případech, kdy testovanou položku dodává zadavatel, je stanoven postup vypracovaný společně zadavatelem a testovacím zařízením, kterým se ověřuje totožnost testované položky, jež je předmětem studie.

6.2.4 Pro veškeré studie je známa stabilita testovaných a referenčních položek za podmínek skladování a zkoušení.

6.2.5 Jestliže se testovaná položka podává nebo aplikuje v nosiči, určí se homogenita, koncentrace a stabilita testované položky v tomto nosiči; pro testované položky používané v polních studiích, např. směsi v nádržích tyto parametry mohou být stanoveny pomocí oddělených laboratorních zkoušek.

6.2.6 U všech studií s výjimkou krátkodobých studií se uchovávají vzorky od každé šarže testované položky k analytickým účelům.

7. Standardní operační postupy

7.1 Testovací zařízení má vypracované písemné standardní operační postupy schválené vedoucím testovacího zařízení, určené k zajištění jakosti a úplnosti údajů vytvářených v testovacím zařízení. Revize standardních operačních postupů schvaluje vedoucí testovacího zařízení.

7.2 Každá součást testovacího zařízení má k okamžitému použití platné verze standardních operačních postupů, které se vztahují k činnostem v této součásti vykonávaným. Přílohami těchto standardních operačních postupů mohou být publikované učebnice, analytické metody, publikace a příručky.

7.3 Odchytky od standardních operačních postupů, které se týkají studie, se dokumentují a potvrzují vedoucím studie, popřípadě vedoucím dílčího zkoušení.

7.4 Standardní operační postupy jsou k dispozici zejména pro následující činnosti v testovacím zařízení:

7.4.1 Testované a referenční položky

Příjem, ověření totožnosti, značení, manipulace, vzorkování a uskladnění.

7.4.2 Přístroje, materiály a činidla

a) přístroje obsluha, údržba, čištění a kalibrace,

b) počítačové systémy validace, provozování, údržba, spolehlivost, změnové řízení a zálohování,

c) materiály, činidla a roztoky příprava a značení.

7.4.3 Vedení záznamů, zapisování, uchovávání a vyhledávání

Kódování studií, sběr údajů, příprava zpráv, systémy indexů, manipulace s údaji včetně používání počítačových systémů.

7.4.4 Testovací systémy (pokud připadá v úvahu)

a) příprava místností a podmínky prostředí pro testovací systém,

b) postupy pro příjem, přenos, řádné umístění, charakterizaci, identifikaci a péči o testovací systém,

c) příprava testovacího systému, pozorování a vyšetření na začátku, během a na konci studie,

d) zacházení s jedinci testovacího systému, kteří jsou nalezeni v průběhu studie umírající nebo mrtví,

e) odběr, identifikace a manipulace se vzorky testovacího systému včetně pitvy a histopatologie,

f) umístění testovacích systémů v plánu prostor testovacího zařízení.

7.4.5 Postupy zabezpečování jakosti

Postupy zaměstnanců zabezpečování jakosti při plánování, rozvržení, provádění, dokumentování a způsobu zaznamenávání inspekcí.

8. Provedení studie

8.1 Plán studie

8.1.1 Pro každou studii existuje před jejím zahájením písemný plán studie. Plán studie je schválen podpisem vedoucího studie s uvedením data podpisu a je ověřen jeho soulad s těmito zásadami zaměstnanci zabezpečování jakosti, jak je stanoveno v podbodě 2.2.1 písm. b).

8.1.2

a) Doplnky plánu studie jsou zdůvodněny, schváleny a podepsány vedoucím studie s uvedením data podpisu a jsou uchovávány společně s plánem studie.

b) Odchytky od plánu studie jsou vedoucím studie, popřípadě vedoucím dílčího zkoušení neprodleně popsány, vysvětleny, potvrzeny a opatřeny datem a jsou uchovávány společně s primárními údaji studie.

8.1.3 V případě krátkodobých studií lze použít obecný plán studie, který je provázen doplňkem specifikujícím každou studii.

8.2 Obsah plánu studie

Plán studie obsahuje zejména následující informace:

8.2.1 Identifikace studie, testované a referenční položky:

- a) popisný název,
- b) prohlášení, které charakterizuje povahu a účel studie,
- c) identifikace testované položky kódem, názvem (IUPAC), číslem CAS nebo biologickými parametry,
- d) použitá referenční položka.

8.2.2 Informace o zadavateli a testovacím zařízení:

- a) název a adresa zadavatele,
- b) názvy a adresy veškerých testovacích zařízení a testovacích míst, která se týkají studie,
- c) jméno a příjmení vedoucího studie a adresa příslušného testovacího zařízení,
- d) jméno a adresa každého vedoucího dílčího zkoušení a fáze studie, které vymezil vedoucí studie a za které odpovídá vedoucí dílčího zkoušení.

8.2.3 Data

- a) datum schválení plánu studie podpisem vedoucího studie,
- b) navržená data experimentálního zahájení a ukončení studie.

8.2.4 Zkušební metody

Uvede se odkaz na pokyn OECD pro zkoušení chemikálií⁸⁾ nebo na jiný dokumentovaný postup či metodu provádění zkoušek⁹⁾

8.2.5 Další údaje (pokud připadá v úvahu):

- a) zdůvodnění výběru testovacího systému,
- b) charakterizace testovacího systému jako např. druh, kmen, podkmen, zdroj dodávky, počet, rozsah tělesných hmotností, pohlaví, věk a jiné náležitě informace,
- c) způsob podání a důvod tohoto výběru,
- d) velikost dávky nebo koncentrace, četnost a trvání aplikace,
- e) podrobná informace o pokusném schématu, včetně popisu předpokládaného chronologického průběhu studie s vyjmenováním všech použitých metod, materiálů a podmínek, typů a četností analýz, měření, pozorování a vyšetření, jež mají být provedeny, a

statistických metod, pokud budou použity.

8.2.6 Záznamy

Seznam záznamů, které se uchovávají.

8.3 Provedení studie

8.3.1 Každá studie se jednoznačně označí. Veškeré položky týkající se této studie nesou toto označení. Vzorčky testovacích systémů musí být označeny tak, aby bylo možné prokázat jejich původ. Takové označení musí umožnit dohledatelnost příslušného vzorku testovacího systému a studie.

8.3.2 Studie se provádí podle plánu studie.

8.3.3 Veškeré údaje získané v průběhu studie se zaznamenávají přímo, neprodleně, přesně a čitelně zaměstnancem, který provádí vstup údajů. Tyto zápisy se podepisují nebo parafují a označují datem.

8.3.4 Jakákoli změna primárních údajů se provádí tak, aby nebyl překryt původně zapsaný údaj, a uvede se důvod změny, včetně data a podpisu nebo parafy zaměstnance, který změnu provedl.

8.3.5 Údaje získané jako přímý počítačový vstup jsou identifikovány v čase vstupu údajů zaměstnancem, který je odpovědný za přímé vnášení údajů. Počítačové systémy jsou navrženy tak, aby umožnily sledování všech změn, aniž by byly překryty původní údaje. Je evidováno, který zaměstnanec změnu údajů provedl, například pomocí elektronických podpisů, které udávají čas a datum podpisu. Uvede se důvod změn.

9. Zpráva o výsledcích studie

9.1 Obecně

9.1.1 Pro každou studii se vypracuje závěrečná zpráva. V případě krátkodobých studií lze připravit standardizovanou závěrečnou zprávu doplněnou o specifický dodatek.

9.1.2 Zprávy vedoucích dílčích zkoušení nebo vědeckých pracovníků, kteří se účastní studie, se opatřují jejich podpisy a daty podpisů.

9.1.3 Závěrečná zpráva se opatřuje podpisem vedoucího studie, který tímto přijímá odpovědnost za platnost údajů, s uvedením data podpisu. Uvede se rozsah souladu s těmito zásadami.

9.1.4 Opravy a rozšíření závěrečné zprávy se provádějí formou doplňků. V doplňcích se uvede důvod oprav nebo rozšíření a opatří se podpisem vedoucího studie s uvedením data podpisu.

9.1.5 Úprava závěrečné zprávy do formy požadované příslušnými úřady neznámá opravu, rozšíření nebo doplněk závěrečné zprávy.

9.2 Obsah závěrečné zprávy

Závěrečná zpráva obsahuje vždy tyto údaje:

9.2.1 Identifikace studie, testované a referenční položky:

- a) popisný název,
- b) identifikace testované položky kódem, názvem (IUPAC), číslem CAS nebo biologickými parametry,
- c) identifikace použité referenční položky,
- d) charakterizace testované položky, včetně čistoty, stability a homogenity.

9.2.2 Informace o zadavateli a testovacím zařízení:

- a) název a adresa zadavatele,
- b) názvy a adresy všech testovacích zařízení a testovacích míst, která se týkají studie,
- c) jméno a příjmení vedoucího studie a adresa příslušného testovacího zařízení,
- d) jméno a adresa každého vedoucího dílčího zkoušení a fáze studie, které vymezil vedoucí studie a za které odpovídá vedoucí dílčího zkoušení,
- e) jména a adresy vědeckých pracovníků, kteří svými zprávami přispívali k závěrečné zprávě.

9.2.3 Data

Data experimentálního zahájení a ukončení studie.

9.2.4 Prohlášení

Prohlášení programu zabezpečování jakosti, které uvádí kategorie inspekcí a data jejich uskutečnění, včetně fáze inspektované studie, data oznámení výsledků inspekcí vedoucímu testovacího zařízení a vedoucímu studie, popřípadě také vedoucímu dílčího zkoušení. Toto prohlášení rovněž potvrzuje, že závěrečná zpráva odráží primární údaje.

9.2.5 Popis materiálů a zkušebních metod

- a) popis použitých metod a materiálů,
- b) uvede se odkaz na pokyn OECD pro zkoušení chemikálií⁹⁾ nebo na jiný dokumentovaný postup či metodu provádění zkoušek¹⁰⁾.

9.2.6 Výsledky

- a) souhrn výsledků,
- b) veškeré informace požadované plánem studie,
- c) předložení výsledků, včetně výpočtů a určení statistických významností,
- d) hodnocení a diskuse výsledků a popřípadě závěry.

9.2.7 Uchovávání

Místa, kde jsou uchovávány plán studie, vzorky testovaných a referenčních položek, vzorky testovacích systémů, primární údaje a závěrečná zpráva.

10. Ukládání a uchovávání záznamů a materiálů

10.1 V registraturách se uchovávají nejméně po dobu 10 let následující záznamy a materiály:

10.1.1 plán studie, primární údaje, vzorky testovaných a referenčních položek, vzorky testovacích systémů a závěrečná zpráva pro každou studii,

10.1.2 záznamy veškerých inspekcí provedených zaměstnanci zabezpečování jakosti a základní rozvrhy,

10.1.3 záznamy o kvalifikaci, výcviku a praxi zaměstnanců a popisy jejich práce,

10.1.4 záznamy a zprávy o údržbě a kalibraci přístrojů,

10.1.5 validační dokumentace pro počítačové systémy,

10.1.6 veškeré předchozí a platné verze standardních operačních postupů,

10.1.7 záznamy o monitorování prostředí.

Pokud vzorky testovaných a referenčních položek a vzorky testovacích systémů jsou zlikvidovány před uplynutím požadované doby uložení, takový postup se zdokumentuje a zdůvodní. Vzorky testovaných a referenčních položek a vzorky testovacích systémů se uchovávají pouze tak dlouho, dokud jejich jakost umožňuje hodnocení.

10.2 Uchovávané materiály se označují tak, aby bylo možné jejich řádné uskladnění a snadné vyhledávání.

10.3 Do registratur mají přístup pouze zaměstnanci určené vedoucím testovacího zařízení. Vstup materiálu do registratury a výstup z ní se zaznamenává.

10.4 Jestliže dojde k ukončení činnosti testovacího zařízení nebo zařízení smluvně zajišťujícího ukládání a neexistuje právní nástupce, ukládaný materiál se přemístí do registratur zadavatelů studií.

B. SLEDOVÁNÍ DODRŽOVÁNÍ PODMÍNEK SPRÁVNÉ LABORATORNÍ PRAXE

Zásady postupu při sledování dodržování podmínek správné laboratorní praxe, platné pro země OECD¹⁰⁾, se zveřejňují ve Věstníku Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

2) Například § 13 a 16 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky a kterým se zakládá Evropská léková agentura, v platném znění.

3) Příloha č. II (Zásady správné laboratorní praxe) k rozhodnutí Rady OECD o vzájemném uznávání údajů pro hodnocení chemických látek ze dne 12. května 1981, ve znění rozhodnutí Rady OECD [C(97)186 ze dne 26. listopadu 1997.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se používání zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich použití při zkouškách chemických látek.

- 4) Zákon č. 185/2001 Sb., o odpadech a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- 5) Zákon č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů
- 6) Vyhláška č. 207/2004 Sb., o ochraně, chovu a využití pokusných zvířat.
- 7) Zákon č. 326/2004 Sb., o rostlinolékařské péči a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění zákona č. 626/2004 Sb., ve znění pozdějších předpisů.
- 8) OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring.
- 9) Vyhláška č. 443/2004 Sb., kterou se stanoví základní metody pro zkoušení toxicity chemických látek a chemických přípravků, ve znění vyhlášky č. 449/2005 Sb.
- 10) Příloha I a II rozhodnutí-doporučení Rady OECD C/89/87 o shodě se zásadami správné laboratorní praxe ze dne 2. října 1989, ve znění rozhodnutí Rady OECD C/95/8, kterým se mění přílohy rozhodnutí-doporučení Rady o shodě se zásadami správné laboratorní praxe ze dne 9. března 1995
Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/9/ES o inspekci a ověřování správné laboratorní praxe.