



SEJM
RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ
VII kadencja
Prezes Rady Ministrów
RM 10-43-13

Druk nr 1588 cz. II

Warszawa, 18 lipca 2013 r.

Pani
Ewa Kopacz
Marszałek Sejmu
Rzeczypospolitej Polskiej

Szanowna Pani Marszałek

Na podstawie art. 118 ust. 1 Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 kwietnia 1997 r. przedstawiam Sejmowi Rzeczypospolitej Polskiej projekt ustawy

- o zmianie ustawy - Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych USTAW z projektami aktów wykonawczych.

Projekt ma na celu wykonanie prawa Unii Europejskiej.

W załączeniu przedstawiam także opinię dotyczącą zgodności proponowanych regulacji z prawem Unii Europejskiej.

Ponadto uprzejmie informuję, że do prezentowania stanowiska Rządu w tej sprawie w toku prac parlamentarnych został upoważniony Minister Zdrowia.

Z poważaniem

(-) Donald Tusk

ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾

z dnia

w sprawie wzoru wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Na podstawie art. 9 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. 1. Rozporządzenie określa wzór wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego:

1) na podstawie art. 7 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”;

2) w ramach procedury zdecentralizowanej;

3) w ramach procedury wzajemnego uznania.

2. Rozporządzenie nie dotyczy produktów leczniczych określonych w art. 20 ust. 1 ustawy.

§ 2. 1. Wzór wniosku, o którym mowa w § 1 ust. 1, dla produktu leczniczego jest określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

2. Wzór wniosku, o którym mowa w § 1 ust. 1, dla produktu leczniczego weterynaryjnego jest określony w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

3. Wzór wniosku, o którym mowa w § 1 ust. 1, dla produktu leczniczego homeopatycznego jest określony w załączniku nr 3 do rozporządzenia.

§ 3. 1. Wnioski, o których mowa w § 1 ust. 1, składa się w wersji papierowej i elektronicznej w formacie „.odt”.

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 listopada 2011 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 248, poz. 1495 i Nr 284, poz. 1672).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679, z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r. poz. 1342 i poz. 1544.

2. Wnioski o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w ramach procedury wzajemnego uznania oraz procedury zdecentralizowanej składa się zgodnie z art. 19b ust. 2 ustawy.

§ 4. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 lutego 2010 r. w sprawie wzoru wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 36, poz. 202).

§ 5. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

MINISTER ZDROWIA

Załączniki
do rozporządzenia
Ministra Zdrowia
z dnia (poz. ...)

Załącznik nr 1

WZÓR
WNIOSEK O WYDANIE POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
PRODUKTU LECZNICZEGO

Numer wniosku:

Data złożenia wniosku:

Podpis i pieczęć pracownika:

OŚWIADCZENIE I PODPIS

Nazwa (własna) produktu leczniczego:

Moc:

Postać farmaceutyczna:

Substancja czynna:

Podmiot odpowiedzialny:

**Osoba upoważniona przez podmiot odpowiedzialny
do kontaktów*:**

Niniejszym oświadczam, że dokumentacja zawiera wszystkie istniejące dane dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego, zgodnie ze stosownymi wymaganiami.

Niniejszym oświadczam, że opłata za złożenie wniosku została wniesiona zgodnie z przepisami ustawy **.

W imieniu podmiotu odpowiedzialnego:

(podpis)

(imię i nazwisko*)

(stanowisko)

(miejscowość)

(data (rrrr-mm-dd))

* Należy dołączyć pełnomocnictwo do występowania w imieniu podmiotu odpowiedzialnego (załącznik 5.4.).

** Potwierdzenie uiszczenia opłaty należy dołączyć jako załącznik 5.1.

1. RODZAJ WNIOSKU

Uwaga: Należy wypełnić odpowiednie punkty

1.1. PROCEDURA, KTÓREJ DOTYCZY WNIOSK:

○ **1.1.1. PROCEDURA CENTRALNA** (zgodnie z rozporządzeniem (WE) Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającym wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków; Dz. Urz. UE L 136 z 30.04.2004 r., str. 1, Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 34, str. 229).

NIE DOTYCZY

○ **1.1.2. PROCEDURA WZAJEMNEGO UZNANIA** (zgodnie z art. 19 ust. 1 ustawy / art. 28 (2) dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. U. WE L 311 z 28.11.2001 r., str. 67, ze zm³.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 69).

- Państwo referencyjne:
- Data dopuszczenia do obrotu: (rrrr-mm-dd):
- Nr pozwolenia:
(należy dołączyć kopię pozwolenia – patrz punkt 4.2.)
- Nr procedury:

○ Pierwsze zastosowanie

- Należy zaznaczyć zainteresowane państwo członkowskie, którego dotyczy:

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>

³Dz.Urz.UE.L.03.33.30, Dz.Urz.UE.L.03.159.46, Dz.Urz.UE.L.04.136.34, Dz.Urz.UE.L.04.136.85, Dz.Urz.UE.L.06.378.1, Dz.Urz.UE.L.08.81.51

LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	MT	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Proponowana wspólna data przedłużenia okresu ważności pozwolenia:

Należy wskazać, czy wnioskuje się o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych (PSUR) w odniesieniu do daty pierwszej rejestracji substancji czynnej:

- Powtórne zastosowanie po raz pierwszy** (należy wypełnić także punkt 4.2)
 - Pozwolenie wydane po przeprowadzeniu procedury zdecentralizowanej
 - Pozwolenie wydane po przeprowadzeniu procedury wzajemnego uznania
- Należy zaznaczyć zainteresowane państwo członkowskie, którego dotyczy:

W przypadku kolejnych procedur, należy skopiować poniższe pola:

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	MT	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Uzgodniona wspólna data przedłużenia okresu ważności pozwolenia:

1.1.3. PROCEDURA ZDECENTRALIZOWANA (zgodne z art. 18a ust. 1 ustawy / art. 28 (3) dyrektywy 2001/83/WE)

- Państwo referencyjne:
- Nr procedury:
- Należy zaznaczyć zainteresowane państwo członkowskie, którego dotyczy:

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	MT	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Należy wskazać, czy wnioskuje się o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych (PSUR) w odniesieniu do daty pierwszej rejestracji substancji czynnej:

W przypadku procedury powtórnego zastosowania po wydaniu pozwolenia w wyniku procedury zdecentralizowanej należy wypełnić punkt 1.1.2.

1.1.4. PROCEDURA NARODOWA

- Państwo członkowskie:
- Nr wniosku, jeżeli dostępny:
- Należy wskazać, czy wnioskuje się o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych (PSUR) w odniesieniu do daty pierwszej rejestracji substancji czynnej:

1.2. INFORMACJE DOTYCZĄCE SIEROCEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

NIE DOTYCZY

1.3. CZY WNIOSEK DOTYCZY ZMIANY W POZWOLENIU WYMAGAJĄCEJ ZŁOŻENIA WNIOSKU O DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO (zgodnie z przepisami wykonawczymi do ustawy / rozporządzeniem Komisji (WE) Nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczącym badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych, Dz. Urz. UE L 334 z 12.12.2008 r., str. 7).

- Nie *(należy wypełnić punkt 1.4. + 1.6.)*
- Tak *(należy wypełnić punkt 1.3. oraz punkt 1.4. + 1.6.)*

Należy podać:

- Zmiana o charakterze jakościowym substancji czynnej niedefiniowanej jako nowa substancja czynna:
 - Zastąpienie inną solą/estrem, kompleksem/pochodną (ta sama część terapeutycznie czynna cząsteczki)
 - Zastąpienie innym izomerem, mieszaniną izomerów, mieszaniny - pojedynczym izomerem
 - Zastąpienie substancji biologicznej lub produktu biotechnologicznego
 - Nowy ligand lub nowy sposób sprzęgania dla produktu radiofarmaceutycznego
 - Zmiana rozpuszczalnika ekstrahującego lub wskaźnika ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (Drug Extract Ratio DER), jeżeli skuteczność/bezpieczeństwo nie różnią się w istotny sposób
- Zmiana biodostępności
- Zmiana farmakokinetyki
- Zmiana lub dodanie nowej mocy / dawki
- Zmiana lub dodanie nowej postaci farmaceutycznej
- Zmiana lub dodanie nowej drogi podania

Uwaga: Składającym wniosek jest podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Niniejszą część należy wypełnić bez uszczerbku dla przepisów art. 8 ust. 1, art. 8 ust. 1b i 1c, art. 10 ust. 1 i 2 art. 15 ust. 1, art. 16 ust. 1, art. 16 ust. 3, art. 16 ust. 5, art. 23 ust. 2 oraz art. 34 ustawy / art. 8 (3), art. 10 (1), art. 10a, art. 10b, art. 10c i art. 21 dyrektywy 2001/83/WE.

● **Dane dotyczące istniejącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w państwie członkowskim, w którym składany jest wniosek:**

- Podmiot odpowiedzialny:
- Nazwa, moc, postać farmaceutyczna:
- Nr pozwolenia:

1.4. NINIEJSZY WNIOSEK JEST SKŁADANY ZGODNIE Z NASTĘPUJĄCYMI PRZEPISAMI USTAWY / DYREKTYWY 2001/83/WE

Uwaga: Niniejszy punkt należy wypełnić dla każdego rodzaju wniosku, w tym wniosku, o którym mowa w punkcie 1.3.

○ **1.4.1. Wniosek zawierający dokumentację administracyjną i dokumentację dotyczącą jakości, niekliniczną i kliniczną*** zgodnie z art. 10 ust. 1 i 2 ustawy / art. 8 (3) dyrektywy 2001/83/WE.

○ **Nowa substancja czynna**

Uwaga: substancja czynna, która jeszcze nie została dopuszczona do obrotu w produkcie leczniczym na terytorium jakiegokolwiek państwa członkowskiego

○ **Znana substancja czynna**

Uwaga: substancja czynna produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu na terytorium jakiegokolwiek państwa członkowskiego. Wniosek może złożyć tożsamy albo inny podmiot odpowiedzialny

** We wniosku o dokonanie zmiany wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, w przypadku produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu na podstawie pełnej dokumentacji, odniesienia mogą być dokonywane wyłącznie do części nieklinicznej i klinicznej.*

○ **1.4.2. Wniosek odnoszący się do odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego – (przepis art. 15 ust. 1 ustawy / art. 10 (1) dyrektywy 2001/83/WE)**

Uwaga: wniosek odnoszący się do odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego, zgodnie z definicją art. 15. ust 6 ustawy / art. 10 (2) (b) dyrektywy 2001/83/WE

Należy dołączyć dokumentację administracyjną i dotyczącą jakości, natomiast dokumentację niekliniczną i kliniczną, jeżeli dotyczy

Referencyjny produkt leczniczy:

Uwaga: Wybrany referencyjny produkt leczniczy musi być produktem leczniczym dopuszczonym do obrotu na terytorium państwa członkowskiego na podstawie art. 10 ustawy / art. 8 dyrektywy 2001/83/WE

■ **Produkt leczniczy, który jest lub był dopuszczony do obrotu nie krócej niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:**

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:

- Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
- Decyzja o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - państwo członkowskie
- Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Uwaga: Punkt dotyczy produktu referencyjnego, w odniesieniu do którego liczony jest okres wyłączności danych na terytorium Wspólnoty

■ Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terytorium państwa członkowskiego, w którym składany jest wniosek lub europejski produkt referencyjny (ERP) dopuszczony do obrotu w innym państwie członkowskim:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
- Decyzja wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - państwo członkowskie

■ Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terytorium państwa członkowskiego zgodnie z przepisami państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, użyty do badań biodostępności w celu wykazania biorównoważności:

Uwaga: zastosowanie ma art. 8 ust 5 ustawy / art. 6 (1) ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
- Decyzja wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - państwo członkowskie
- Numer pozwolenia:
- Państwo członkowskie, z którego pochodzi produkt użyty w badaniach:
- Numer badania biorównoważności / numer w bazie EudraCT

Uwaga: Powyższe dane należy przedstawić dla każdego produktu służącego do wykazania biorównoważności

○ **1.4.3. Wniosek odnoszący się do produktu niespełniającego wymagań dla odpowiednika produktu leczniczego referencyjnego – (przepis art. 15 ust. 4 ustawy / art. 10 (3) dyrektywy 2001/83/WE)**

Uwaga: Wniosek dotyczący produktu leczniczego odnoszącego się do referencyjnego produktu leczniczego, dopuszczonego do obrotu na terytorium państwa członkowskiego (różniące się np. postacią farmaceutyczną, wskazaniem terapeutycznym).

Należy dołączyć dokumentację administracyjną i dotyczącą jakości oraz odpowiednią dokumentację niekliniczną i kliniczną.

Referencyjny produkt leczniczy:

Uwaga: Wybrany referencyjny produkt leczniczy musi być produktem leczniczym zarejestrowanym na terytorium państwa członkowskiego na podstawie art. 10 ustawy / art. 8 dyrektywy 2001/83/WE.

■ Produkt leczniczy, który jest lub był dopuszczony do obrotu nie krócej niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
- Decyzja o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - Państwo członkowskie
- Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Uwaga: Punkt dotyczy produktu referencyjnego w odniesieniu do którego liczony jest okres wyłączności danych na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

■ Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terytorium państwa członkowskiego, w którym składany jest wniosek lub europejski produkt referencyjny (ERP) dopuszczony do obrotu w innym państwie członkowskim Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Decyzja wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - państwo członkowskie
- Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

■ Różnica w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym:

- Zmiany dotyczące substancji czynnej
- Zmiana dotycząca wskazań terapeutycznych
- Zmiana dotycząca postaci farmaceutycznej
- Zmiana dotycząca mocy (ilościowa zmiana dotycząca substancji czynnej)
- Zmiana dotycząca drogi podania
- Biorównoważność nie może zostać wykazana za pomocą badań biodostępności

■ Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terytorium państwa członkowskiego zgodnie z przepisami Wspólnoty użyty do badań biodostępności w celu wykazania biorównoważności:

- Numer badania biorównoważności / numer w bazie EudraCT
- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Decyzja wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - państwo członkowskie
- Numer pozwolenia:
- Państwo członkowskie, z którego pochodzi produkt użyty w badaniach:

Uwaga: Powyższe dane należy przedstawić dla każdego produktu służącego do wykazania biorównoważności.

○ **1.4.4. Wniosek odnoszący się do podobnego biologicznego produktu leczniczego – (przepis art. 15 ust. 5 ustawy / art. 10 (4) dyrektywy 2001/83/WE)**

Uwaga: Wniosek dotyczy produktu odnoszącego się do referencyjnego biologicznego produktu leczniczego.

Należy dołączyć dokumentację administracyjną i dotyczącą jakości oraz odpowiednią dokumentację niekliniczną i kliniczną.

Referencyjny produkt leczniczy:

Uwaga: Wybrany referencyjny produkt leczniczy musi być produktem leczniczym zarejestrowanym na terytorium państwa członkowskiego na podstawie art. 10 ustawy / art. 8 dyrektywy 2001/83/WE.

■ Produkt leczniczy, który jest lub był dopuszczony do obrotu nie krócej niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
- Decyzja o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - państwo członkowskie
- Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Uwaga: Punkt dotyczy produktu referencyjnego, w odniesieniu do którego liczony jest okres wyłączności danych na terytorium Wspólnoty.

■ Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terytorium państwa członkowskiego, w którym składany jest wniosek lub Europejski Produkt Referencyjny dopuszczony do obrotu w innym państwie członkowskim:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
- Decyzja wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - państwo członkowskie

■ Różnica w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym:

- Zmiany dotyczące materiału wyjściowego
- Zmiany dotyczące procesu wytwarzania
- Zmiana dotycząca wskazania terapeutycznego
- Zmiana dotycząca postaci farmaceutycznej
- Zmiana dotycząca mocy (ilościowa zmiana dotycząca substancji czynnej)
- Zmiana dotycząca drogi podania
- Inne

■ Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terytorium państwa członkowskiego zgodnie z przepisami Wspólnoty, dla którego prowadzone były badania porównawcze:

Uwaga: wybrany produkt referencyjny musi być dopuszczony do obrotu zgodnie z przepisami Wspólnoty i stosowany w porównawczych badaniach dotyczących jakości, części nieklinicznej i klinicznej.

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
- Decyzja wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - państwo członkowskie
- Numer pozwolenia:

Uwaga: Przegląd dotyczący wybranego referencyjnego produktu leczniczego zastosowanego w porównawczych badaniach dotyczących jakości, części nieklinicznej i klinicznej należy umieścić w Module 1.5.2.

- **1.4.5. Wniosek odnoszący się do produktu zawierającego substancję czynną o ugruntowanym zastosowaniu medycznym – (przepis art. 16 ust. 1 ustawy / art. 10a dyrektywy 2001/83/WE)**

W przypadku wniosku o dokonanie zmiany wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, odnoszącego się do produktu uprzednio dopuszczonego do obrotu na podstawie wniosku opartego o piśmiennictwo naukowe, dopuszcza się wyłącznie odniesienie do dokumentacji w części nieklinicznej i klinicznej.

- **1.4.6. Wniosek odnoszący się do produktu zawierającego mieszaninę znanych substancji występujących w dopuszczonych do obrotu produktach leczniczych, niestosowanych dotychczas w podanym składzie - (przepis art. 16 ust. 3 ustawy / art.10b dyrektywy 2001/83/WE)**

Uwaga: należy dołączyć dokumentację administracyjną i dotyczącą jakości oraz dokumentację niekliniczną i kliniczną tylko w odniesieniu do produktu leczniczego złożonego.

W przypadku wniosku o dokonanie zmiany wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego uprzednio dopuszczonego do obrotu jako mieszanina znanych substancji czynnych w niestosowanym dotychczas składzie, dopuszcza się wyłącznie odniesienie do dokumentacji w części nieklinicznej i klinicznej.

- **1.4.7. Wniosek oparty na zgodzie innego podmiotu na wykorzystanie dokumentacji w celu oceny wniosku – (przepis art. 16 ust. 5 ustawy / art. 10c dyrektywy 2001/83/WE)**

Uwaga: Wniosek dotyczący produktu posiadającego ten sam skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tę samą postać farmaceutyczną co produkt leczniczy dopuszczony do obrotu, dla którego podmiot odpowiedzialny wydał zgodę na wykorzystanie dokumentacji.

Należy dołączyć dokumentację administracyjną oraz zgodę na wykorzystanie dokumentacji farmaceutycznej, nieklinicznej i klinicznej w celu oceny wniosku.

Podmiot składający wniosek i podmiot, który zezwolił na wykorzystanie jego dokumentacji, mogą być tym samym lub innym podmiotem odpowiedzialnym.

Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terytorium państwa członkowskiego, w którym składany jest wniosek:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Nr pozwolenia:

Należy dołączyć zgodę podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie dokumentacji (załącznik 5.2.)

- **1.4.8. Wniosek odnoszący się do tradycyjnego produktu leczniczego roślinnego –** (przepis art. 20a ust. 1 ustawy / art. 16a dyrektywy 2001/83/WE)

Uwaga: Pełny wniosek.

1.5. ROZPATRZENIE WNIOSKU TAKŻE NA PODSTAWIE INNYCH PRZEPISÓW

1.5.1. Pozwolenie warunkowe

Uwaga: procedura centralna zgodnie z art. 14(7) rozporządzenia (WE) Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiającego Europejską Agencję Leków.

NIE DOTYCZY

- **1.5.2. Wyjątkowe okoliczności** - art. 23b ust. 1 ustawy / art. 26 (3) dyrektywy 2001/83/WE

1.5.3. Przyspieszona ocena

Uwaga: procedura centralna zgodnie z art. 14(7) rozporządzenia (WE) Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiającego Europejską Agencję Leków.

NIE DOTYCZY

1.5.4. Artykuł 10(1) dyrektywy 2001/83/WE / art. 14(11) rozporządzenia (WE) Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającego

wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiającego Europejską Agencję Leków. (1 rok wyłączności danych dla produktu leczniczego w odniesieniu do nowego wskazania terapeutycznego niosącego istotne korzyści kliniczne w porównaniu z istniejącymi terapiami.)

NIE DOTYCZY

1.5.5. Artykuł 10(5) dyrektywy 2001/83/WE (1 rok wyłączności danych dla produktu leczniczego zawierającego substancję czynną o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, o ile w odniesieniu do nowego wskazania zostały przeprowadzone istotne badania przedkliniczne lub badania kliniczne.)

NIE DOTYCZY

- **1.5.6. Artykuł 23a ust. 3 ustawy / art. 74 lit. a dyrektywy 2001/83/WE** - (1 rok wyłączności danych w przypadku, gdy udzielona została zgoda na zmianę kategorii produktu leczniczego na podstawie istotnych badań przedklinicznych lub badań klinicznych)

1.6. WYMAGANIA ZGODNIE Z ROZPORZĄDZENIEM NR 1901/2006/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniające rozporządzenie (EWG) nr 1768/98, dyrektywę 2001/20/WE, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 378 z 27.12.2006 str. 1)

Uwaga: Należy wziąć pod uwagę przepis art.8 ust 5 ustawy/ art. 6(1) ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE dla produktów leczniczych posiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane dla podmiotu odpowiedzialnego, o którym mowa w art. 18a ust 7 i art. 19 ust. 5.

1.6.1. Czy ten sam podmiot odpowiedzialny posiada na terytorium państwa członkowskiego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego zawierającego tę samą substancję czynną.

- **NIE** (należy wypełnić punkt 1.6.1.1.)
- **TAK** (należy wypełnić punkt 1.6.1.2.)
 - Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
 - Podmiot odpowiedzialny:
 - Państwo członkowskie, w którym produkt jest dopuszczony do obrotu:
 - Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
 - Wskazanie:
- **1.6.1.1. Zgodnie z art. 7 rozporządzenia Nr 1901/2006/WE:**

Uwaga: Nie stosuje się do produktu leczniczego zawierającego substancję czynną o ugruntowanym zastosowaniu medycznym odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego, produktów, o których mowa w art. 15 ust. 4 i ust. 5, oraz produktów homeopatycznych i tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych.

Produkt leczniczy nie został dopuszczony do obrotu na terytorium państwa członkowskiego do dnia 26 lipca 2008 r.

Wniosek zawiera:

PIP (plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej)
Numer decyzji zatwierdzającej PIP

Zwolnienie z badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej dla danego produktu leczniczego
Numer decyzji o zwolnieniu

Zwolnienie z badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej dla danej klasy produktów leczniczych
Numer decyzji o zwolnieniu

Uwaga: Kopie decyzji należy umieścić w Module 1.10 CTD

1.6.1.2. Zgodnie z art. 8 rozporządzenia Nr 1901/2006/WE:

Uwaga: Nie stosuje się do produktu leczniczego zawierającego substancję czynną o ugruntowanym zastosowaniu medycznym odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego, produktów, o których mowa w art. 15 ust. 4 i ust. 5, oraz produktów homeopatycznych i tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych.

Wniosek dotyczy nowego wskazania, nowej postaci farmaceutycznej lub nowej drogi podania dla produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu, który:

- jest chroniony dodatkowym świadectwem ochronnym zgodnie z rozporządzeniem Rady (WE) Nr 469/2009 z dnia 6 maja 2009 r. dotyczącym stworzenia dodatkowego świadectwa ochronnego dla produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 152 z 16.06. 2009, str. 1)
- jest chroniony patentem, który kwalifikuje do przyznania dodatkowego świadectwa ochronnego

Wniosek zawiera:

PIP (plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej)
Numer decyzji zatwierdzającej PIP

Zwolnienie z badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej dla danego produktu leczniczego
Numer decyzji o zwolnieniu

Zwolnienie z badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej dla danej klasy produktów leczniczych

Numer decyzji o zwolnieniu

Uwaga: kopie decyzji należy umieścić w Module 1.10 CTD

- **Art. 8 rozporządzenia 1901/2006/WE nie ma zastosowania do niniejszego wniosku**
- **1.6.2. Wniosek o wydanie pozwolenia ze wskazaniem do stosowania w pediatrii (PUMA) – (zgodnie z art. 30 rozporządzenia 1901/2006/WE)**

Uwaga: Także w przypadku wniosków o zmianę wymagającą złożenia nowego wniosku o dopuszczenie do obrotu dla produktu posiadającego pozwolenie ze wskazaniem do stosowania w pediatrii.

- Wniosek dotyczy produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu, który nie jest chroniony dodatkowym świadectwem ochronnym, zgodnie z rozporządzeniem Rady (WE) Nr 469/2009 z dnia 6 maja 2009 r. dotyczącym stworzenia dodatkowego świadectwa ochronnego dla produktów leczniczych lub patentem, który kwalifikuje do przyznania dodatkowego świadectwa ochronnego
- PIP (plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej)

Numer decyzji zatwierdzającej PIP

Uwaga: Kopię decyzji należy umieścić w Module 1.10 CTD

1.6.3. Czy dla tego wniosku została sprawdzona zgodność badań przeprowadzonych przez podmiot odpowiedzialny z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej

- NIE
- TAK

Jeżeli TAK, należy podać:

Numer opinii Komitetu Pediatrycznego:

Numer dokumentu wydanego przez władze państwa członkowskiego / EMEA:

Uwaga: Kopię opinii i raportu Komitetu Pediatrycznego,, dokument wydany przez władze państwa członkowskiego / EMEA, lub raport podmiotu odpowiedzialnego w sprawie zgodności z PIP, powinny być umieszczone w Module 1.10 CTD.

Należy wskazać wszystkie toczące się lub zakończone procedury zmian (także te wymagające złożenia wniosku o wydanie pozwolenia) zawierające wyniki badań pediatrycznych w celu przeprowadzenia pełnej oceny zgodności przeprowadzonych badań z zatwierdzonym planem badań pediatrycznych (PIP); jeżeli dotyczy - należy podać numer procedury.

2. DANE SZCZEGÓŁOWE

2.1. Nazwa i kod ATC

2.1.1. Proponowana nazwa produktu leczniczego na terytorium państwa członkowskiego:

Jeżeli w ramach procedury wzajemnego uznania lub zdecentralizowanej proponuje się różne nazwy w poszczególnych państwach członkowskich, należy je wymienić w załączniku 5.19.

2.1.2. Nazwa substancji czynnej :

Uwaga: Należy podać tylko jedną nazwę, kierując się następującą kolejnością: nazwa międzynarodowa (INN), nazwa wg Farmakopei Europejskiej, nazwa wg Farmakopei Polskiej lub innej narodowej, nazwa potoczna, nazwa naukowa;*

** należy wskazać nazwę międzynarodową substancji czynnej oraz określenie soli lub stopnia uwodnienia, jeśli dotyczy*

2.1.3. Grupa farmakoterapeutyczna (należy podać aktualny kod ATC):

kod ATC:

Grupa:

Nie przyznano jeszcze kodu ATC, ale wniosek o jego przyznanie został już złożony:

2.2. Moc, postać farmaceutyczna, droga podania, wielkości opakowań bezpośrednich i zewnętrznych

2.2.1. Moc i postać farmaceutyczna (należy użyć terminologii zgodnej z wydawnictwem Standard Terms Farmakopei Europejskiej)

Postać farmaceutyczna:

Substancja czynna:

Moc:

2.2.2. Droga podania (należy użyć terminologii zgodnej z wydawnictwem Standard Terms Farmakopei Europejskiej):

2.2.3. Opakowanie bezpośrednio, system jego zamknięcia i urządzenie służące do podania produktu leczniczego, w tym opis materiału, z którego jest wykonane (należy użyć terminologii zgodnej z wydawnictwem Standard Terms Farmakopei Europejskiej)

Dla każdego rodzaju opakowania należy podać:

2.2.3.1. Wielkość opakowania:

Uwaga: W przypadku procedury wzajemnego uznania i procedury zdecentralizowanej należy wskazać wszystkie wielkości opakowania zatwierdzone przez państwo referencyjne.

2.2.3.2. Proponowany okres ważności:

2.2.3.3. Proponowany okres ważności (po pierwszym otwarciu):

2.2.3.4. Proponowany okres ważności (po rekonstytucji lub rozcieńczeniu):

2.2.3.5 Proponowane warunki przechowywania:

2.2.3.6 Proponowane warunki przechowywania po pierwszym otwarciu:

Należy dołączyć wykaz proponowanych opakowań w formie graficznego wzoru lub próbek, jeżeli dotyczy (załącznik 5.16.).

2.3. Kategoria dostępności

2.3.1. Proponowana kategoria dostępności

(klasyfikacja zgodnie z art. 23 a ust. 1 ustawy)

- produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp
- produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza - OTC

2.3.2. Dotyczy produktów leczniczych wydawanych z przepisu lekarza:

- wydawane z przepisu lekarza, zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe, określone w odrębnych przepisach – Rpw
- wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania – Rpz
- produkty lecznicze stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz

2.3.3. Sprzedaż produktów leczniczych wydawanych bez przepisu lekarza:

NIE DOTYCZY

2.3.4. Działania promocyjne dotyczące produktów leczniczych wydawanych bez przepisu lekarza:

NIE DOTYCZY

2.4. Podmiot odpowiedzialny

2.4.1. Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy na terytorium poszczególnych państw członkowskich:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Należy dołączyć potwierdzenie siedziby na terytorium państwa członkowskiego (załącznik 5.3.)

2.4.2. Osoba upoważniona do występowania w imieniu podmiotu odpowiedzialnego w trakcie postępowania o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w państwie członkowskim:

Imię i nazwisko:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Jeżeli jest to osoba inna niż w punkcie 2.4.1. (upoważniona do reprezentowania przedsiębiorstwa na podstawie rejestru właściwego dla podmiotu), należy dołączyć pełnomocnictwo (załącznik 5.4.)

2.4.3. Osoba upoważniona do kontaktów pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a organem właściwym po uznaniu raportu oceniającego, jeżeli jest inna niż w punkcie 2.4.2., w państwie członkowskim:

Imię i nazwisko:

Firma:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

- Jeżeli jest to osoba inna niż w punkcie 2.4.1. (upoważniona do reprezentowania przedsiębiorstwa na podstawie rejestru właściwego dla podmiotu), należy dołączyć pełnomocnictwo (załącznik 5.4.)

2.4.4. Streszczenie opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych stale zamieszkująca na terytorium państwa członkowskiego

Imię i nazwisko:
Firma:
Adres:
Kod pocztowy:
Państwo:
Nr tel. (24 - godzinny):
Nr faksu:
E-mail:

- Wyżej wymieniona osoba wykwalifikowana zamieszkuje i wykonuje swoje obowiązki na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego
 Osoba wykwalifikowana jest zarejestrowana w systemie EudraVigilance

Pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Numer:
Adres:
Kod pocztowy:
Państwo:

Uwaga: Systemem nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, patrz moduł 1, część 1.8.2.

2.4.5. Osoba odpowiedzialna za przekazywanie informacji o produkcie leczniczym, o której mowa w art. 60 ust. 2-4 ustawy / art. 98 dyrektywy 2001/83/WE

Imię i nazwisko osoby kontaktowej:
Firma:
Adres:
Państwo:

Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

2.5. Wytwórcy

2.5.1. Wytwórca lub importer, u którego następuje zwolnienie serii na terytorium państwa członkowskiego, zgodnie z art. 38 i 48 ustawy / art. 40 i 50 dyrektywy (zgodnie z informacją zamieszczoną w ulotce oraz, jeżeli dotyczy, na opakowaniu):

Firma:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

▪ Nr zezwolenia na wytwarzanie:

Należy załączyć kopię zezwolenia na wytwarzanie (załącznik 5.5.)

lub

odniesienie do EudraGMP

Jeżeli dostępny:

Należy załączyć aktualny certyfikat GMP (załącznik 5.8.)

lub

odniesienie do EudraGMP:

Dotyczy produktów krwiopochodnych i szczepionek:

Dane dotyczące jednostki badawczo – rozwojowej lub laboratorium kontroli jakości produktów leczniczych odpowiedzialnego za oficjalne zwolnienie serii – kontrolę seryjną wstępną (OCABR)

Nazwa:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

2.5.1.1. Osoba do kontaktu na terytorium państwa członkowskiego w zakresie wad jakościowych produktów oraz przypadków wstrzymania i wycofania z obrotu:

Imię i nazwisko:
Adres:
Państwo:
Nr tel. (24-godzinny):

Nr faksu:

E-mail:

2.5.1.2. Miejsce wytwarzania lub miejsce prowadzenia działalności importowej, gdzie następuje kontrola serii:

Ośrodek na terytorium państwa członkowskiego lub państwa będącego stroną Porozumienia o Wzajemnym Uznawaniu Inspekcji (MRA), w którym następuje kontrola / badanie serii (jeżeli inne niż w punkcie 2.5.1), zgodnie z art. 48 ustawy / art. 51 dyrektywy 2001/83/EC

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Krótki opis kontroli/ badania wykonywanego przez ww. ośrodek:

Należy załączyć zezwolenie(a) na wytwarzanie lub certyfikat GMP (załącznik 5.5.) lub odniesienie do EudraGMP

2.5.2. Wytwórca produktu leczniczego oraz miejsce wytwarzania:

(Uwaga: W tym miejsce wytwarzania każdego rozcieńczalnika / rozpuszczalnika, jeżeli znajduje się w oddzielnym opakowaniu, ale stanowi składnik produktu leczniczego, miejsca kontroli jakości/kontroli wewnątrzprocesowej i importera.)

Firma

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Krótki opis czynności podejmowanych przez wytwórcę w kolejnych etapach wytwarzania:

Należy załączyć schemat blokowy zawierający informacje na temat udziału poszczególnych wytwórców w procesie wytwarzania (załącznik 5.7.)

• Dotyczy miejsca wytwarzania na terytorium państwa członkowskiego,

- Nr zezwolenia na wytwarzanie

Należy załączyć kopię zezwolenia na wytwarzanie (załącznik 5.5.)

lub

odniesienie do EudraGMP

jeżeli dostępny

Należy załączyć aktualny certyfikat GMP (załącznik 5.8.)

lub

odniesienie do EudraGMP:

- Imię i nazwisko osoby wykwalifikowanej:
(jeżeli nie została wskazana w zezwoleniu na wytwarzanie)

• **Dotyczy miejsca wytwarzania poza terytorium państwa członkowskiego**

- należy załączyć dokument będący odpowiednikiem zezwolenia na wytwarzanie, o którym mowa w art.10 ust. 2 pkt 15 ustawy / art. 8(k) dyrektywy (załącznik 5.5.)

- Czy miejsce wytwarzania było przedmiotem inspekcji w zakresie spełniania wymagań GMP, przeprowadzonej przez władze z terytorium państwa członkowskiego lub państwa będącego stroną porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji lub innych wspólnotowych porozumień?

nie tak

Jeżeli tak, w załączniku 5.8.:

Należy dla każdego miejsca wytwarzania załączyć oświadczenie organu przeprowadzającego inspekcję (maksymalnie sprzed 3 lat),

lub

jeżeli dostępny

należy załączyć aktualny certyfikat GMP (załącznik 5.8.)

lub

odniesienie do EudraGMP:

- Czy miejsce wytwarzania było przedmiotem inspekcji w zakresie spełniania wymagań GMP, przeprowadzonej przez inne władze?

nie tak

Jeżeli tak, należy załączyć opis w załączniku 5.8. (i jeżeli dostępny certyfikat GMP lub oświadczenie organu przeprowadzającego inspekcję).

2.5.3. Wytwórca substancji czynnej i miejsce wytwarzania

Uwaga: Należy wskazać wszystkie miejsca wytwarzania dla każdego ze źródeł pochodzenia substancji czynnej, w tym miejsca kontroli jakości/, kontroli wewnątrzprocesowej. Nie jest dopuszczalne wskazanie jedynie danych dotyczących brokera/-ów lub dostawcy/-ów. W przypadku produktów biotechnologicznych, należy wskazać wszystkie miejsca przechowywania macierzystych i produkcyjnych banków komórek oraz przygotowania produkcyjnych banków komórek.

Substancja czynna:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Krótki opis etapów wytwarzania przeprowadzanych w miejscu wytwarzania:

Należy załączyć schemat blokowy wskazujący etapy i czynności poszczególnych miejsc wytwarzania, w tym w zakresie kontroli serii (załącznik 5.7.)

Należy załączyć, dla każdej substancji czynnej, oświadczenie osoby wykwalifikowanej, że substancja czynna jest wytwarzana zgodnie z wymaganiami GMP w zakresie materiałów wyjściowych (załącznik 5.21.)

- Czy miejsce wytwarzania substancji czynnej było przedmiotem inspekcji w zakresie spełniania wymagań GMP, przeprowadzonej przez władze państwa członkowskiego lub państwa będącego stroną porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji lub innych wspólnotowych porozumień?

nie tak

Jeżeli tak, w załączniku 5.8.:

Należy dla każdego miejsca wytwarzania załączyć oświadczenie organu przeprowadzającego inspekcję

lub, jeżeli dostępny:

aktualny certyfikat GMP

lub

odniesienie do EudraGMP:

-Czy miejsce wytwarzania było przedmiotem inspekcji w zakresie spełniania wymagań GMP, przeprowadzonej przez inne władze?

nie tak

Jeżeli tak, należy załączyć opis w załączniku 5.8. (i jeżeli dostępny certyfikat GMP lub oświadczenie organu przeprowadzającego inspekcję)

• Czy dla substancji czynnej wydano Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską ?

nie tak

Jeżeli tak,

- Substancja:

- Firma:

- Nr referencyjny:
- Data ostatniej aktualizacji (*rrrr-mm-dd*):

Należy załączyć kopię w załączniku 5.9.

- Czy *Active Substance Master File – ASMF (European Drug Master File (EDMF))* ma zastosowanie do substancji czynnej referencyjnej lub oryginalnej ?

nie tak

Jeżeli tak,

- Substancja:
- Firma:
- Nr referencyjny EMEA / organu właściwego:
- Data wydania (*rrrr-mm-dd*):
- Data ostatniej aktualizacji (*rrrr-mm-dd*):

należy załączyć upoważnienie dla Urzędu Rejestracji do wglądu do ASMF (patrz: “Europejska procedura ASMF dla substancji czynnych.”) - załącznik 5.9.

należy załączyć kopię pisemnego potwierdzenia przez wytwórcę substancji czynnej, że zobowiązuje się do informowania podmiotu odpowiedzialnego w przypadku jakichkolwiek zmian w procesie wytwarzania lub w specyfikacji zgodnie z załącznikiem I do Dyrektywy 2001/83/WE (załącznik 5.10.)

- Czy certyfikat EMEA dla Vaccine Antigen Master File (VAMF) wydany lub dostarczony zgodnie z załącznikiem I, część III dyrektywy 2001/83/WE, został użyty dla tego wniosku o dopuszczenie do obrotu ?

nie tak

Jeżeli tak,

- Nazwa substancji:
- Nazwa właściciela certyfikatu VAMF / wnioskodawcy o VAMF:
- Nr referencyjny wniosku / certyfikatu:
- Data złożenia (jeżeli w toku) (*rrrr-mm-dd*):
- Data zatwierdzenia lub ostatniej aktualizacji (*rrrr-mm-dd*):

Należy załączyć kopię w załączniku 5.19.

Niniejszą część należy powtórzyć dla każdego VAMF

2.5.4. Zleceniobiorcy, którzy przeprowadzili badania kliniczne biodostępności, biorównoważności lub walidację procesu wytwarzania produktu krwiopochodnego. Dla każdego zleceniobiorcy należy wskazać miejsce wykonywania badań analitycznych oraz gromadzenia i udostępniania danych klinicznych i podać:

Tytuł badania:
Kod protokołu:
Nr EudraCT:
Firma:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

Zakres obowiązków (zgodnie z umową):

2.6. Skład jakościowy i ilościowy

2.6.1. Skład jakościowy i ilościowy w zakresie substancji czynnej oraz substancji pomocniczej:

Należy określić, do jakiej ilości postaci farmaceutycznej odnosi się podany skład (np. 1 tabletki)

Należy wymienić osobno substancję czynną oraz substancje pomocnicze:

Nazwa substancji czynnej*	ilość	Jednostka	Odniesienie/Monografia
---------------------------	-------	-----------	------------------------

itd.

Nazwa substancji pomocniczej**	ilość	Jednostka	Odniesienie/Monografia
--------------------------------	-------	-----------	------------------------

itd.

** Należy podać tylko jedną nazwę, kierując się następującą kolejnością: nazwa międzynarodowa (INN)**, nazwa wg Farmakopei Europejskiej, nazwa wg Farmakopei Polskiej, lub innej narodowej, nazwa potoczna, nazwa naukowa*

*** Należy podać nazwę międzynarodową substancji czynnej, wraz z określeniem soli lub stopnia uwodnienia, jeżeli dotyczy*

Należy wskazać dane dotyczące nadmiarów technologicznych:

- substancja czynna :
- substancja pomocnicza:

2.6.2. Wykaz materiałów pochodzenia zwierzęcego lub ludzkiego wchodzących w skład lub użytych w procesie wytwarzania produktu leczniczego

BRAK

Nazwa	Funkcja*			Pochodzenie od zwierząt podatnych na TSE**	Od innych zwierząt	Pochodzenia ludzkiego	Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE
	AS	EX	R				
1.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

* AS= substancja czynna, EX= substancja pomocnicza (w tym materiały wyjściowe użyte w procesie wytwarzania substancji czynnej/ pomocniczej), R=odczynnik/podłoże (w tym użyte w procesie przygotowania *macierzystych i produkcyjnych banków komórek*)

** zgodnie z częścią 2 (zakres) wytycznych Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP)

Jeżeli dostępny jest certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE, zgodnie z Rezolucją AP/CSP (99)4 Rady Europy należy załączyć jako załącznik 5.11.

2.6.3. Czy certyfikat EMEA Plasma Master File (PMF) wydany zgodnie z załącznikiem I część III dyrektywy 2001/83/WE został użyty dla tego wniosku o dopuszczenie do obrotu?

nie tak

Jeżeli tak:

- Substancja odnosząca się do PMF:

funkcja*

AS EX R

- nazwa właściciela certyfikatu PMF / wnioskodawca o PMF:

- nr referencyjny certyfikatu / wniosku:

- data złożenia (jeżeli w toku) (rrrr-mm-dd):

- data przyznania lub ostatniej aktualizacji (jeżeli przyznano) (rrrr-mm-dd):

Należy dołączyć kopię w załączniku 5.20.

* AS=substancja czynna, EX=substancja pomocnicza (w tym materiały wyjściowe użyte do wytwarzania substancji czynnej/ pomocniczej),R=odczynnik/podłoże (w tym użyte do przygotowania macierzystych i produkcyjnych banków komórek)

Niniejszą część należy powtórzyć dla każdego certyfikatu PMF

2.6.4. Czy produkt leczniczy zawiera organizmy genetycznie zmodyfikowane (GMO)?

Nie tak

Jeżeli tak, czy produkt spełnia warunki określone w ustawie z dnia 22 czerwca 2001 r. o organizmach genetycznie zmodyfikowanych (Dz. U. z 2007 r. Nr 36, poz. 233, z późn. zm.) / (dyrektywa 2001/18/WE)?

Nie tak

Należy załączyć kopię pisemnego upoważnienia organu właściwego zezwalającego na świadome uwolnienie do środowiska GMO, jeżeli ma to związek z pracami badawczo-rozwojowymi, zgodnie z częścią B ww. dyrektywy (załącznik 5.12.)

3. DORADZTWO NAUKOWE

3.1. Czy CHMP świadczyło usługi doradztwa naukowego w odniesieniu do niniejszego produktu leczniczego?

Nie tak

Jeżeli tak,

Data (rrrr-mm-dd):

Sygnatura pisma zawierającego poradę naukową:

Czy państwo członkowskie świadczyło usługi doradztwa naukowego w odniesieniu do niniejszego produktu leczniczego

Nie tak

Jeżeli tak,

Państwo członkowskie:

Data (rrrr-mm-dd):

Sygnatura pisma zawierającego poradę naukową:

Należy załączyć kopię ww. pisma (załącznik 5.13.)

4. INNE WNIOSKI O DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4.1. W PRZYPADKU WNIOSKÓW ZŁOŻONYCH W RAMACH PROCEDURY NARODOWEJ, WZAJEMNEGO UZNANIA (MRP), ZDECENTRALIZOWANEJ (DCP) NALEŻY WYPEŁNIĆ PONIŻSZE DANE, ZGODNIE Z ART. 10 UST. 2 PKT 11-13 I PKT 15 USTAWY/ ART. 8(J) –(L) DYREKTYWY 2001/83/WE

4.1.1. Czy postępowanie o dopuszczenie do obrotu dotyczące tego samego* produktu leczniczego jest w toku w innym państwie członkowskim?

tak

nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 4.2.

4.1.2. Czy w innym państwie członkowskim wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego samego* produktu leczniczego ?

tak

nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 4.2. oraz dołączyć kopię pozwolenia

Czy istnieją jakiegokolwiek różnice, dotyczące wskazań do stosowania pomiędzy produktem objętym niniejszym wnioskiem a wnioskami / pozwoleniami odnoszącymi się do tego samego produktu leczniczego, złożonymi / uzyskanymi w innym państwie członkowskim (w przypadku wniosków składanych w procedurze narodowej zastosowanie ma art. 18 ust. 1 i 2, art. 19a i art. 19c ustawy)

tak

nie

Jeżeli tak, należy wskazać:

4.1.3. Czy w którymś z państw członkowskich odmówiono/ zawieszono/ cofnięto pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w stosunku do tego samego * produktu leczniczego?

tak

nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 4.2.

**Uwaga: "ten sam produkt leczniczy" oznacza produkt, o którym w art. 18a ust. 8 albo 19 ust. 6 ustawy, dla którego wniosek został złożony przez podmiot odpowiedzialny, o którym mowa w art. 18a ust. 7 albo 19 ust 5 ustawy*

4.2. Wnioski o dopuszczenie do obrotu tego samego produktu leczniczego na terytorium państwa członkowskiego (zgodnie z art. 18a ust. 7 i 8 albo art. 19 ust 5 i 6 ustawy)

Dopuszczony do obrotu

Państwo członkowskie:

Data dopuszczenia do obrotu(*rrrr-mm-dd*):

Nazwa:

Nr pozwolenia:

Należy załączyć pozwolenie (załącznik 5.14.)

Postępowanie w toku:

Państwo:

Data złożenia wniosku (*rrrr-mm-dd*):

Odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Państwo:

Data odmowy(*rrrr-mm-dd*):

Wycofanie

Państwo:

Data wycofania (*rrrr-mm-dd*):

Nazwa:

Powód wycofania:

Wniosek o skrócenie okresu ważności pozwolenia

Państwo:

Data skrócenia(*rrrr-mm-dd*):

Nr pozwolenia:

Powód skrócenia:

Nazwa produktu leczniczego:

Zawieszenie/ cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Państwo:

Data zawieszenia / cofnięcia (*rrrr-mm-dd*):

Powód zawieszenia/ cofnięcia:

Nazwa:

4.3. W przypadku więcej niż jednego wniosku dotyczącego tego samego produktu leczniczego:

Nazwa innego produktu:

Data złożenia wniosku (*rrrr-mm-dd*):

Podmiot odpowiedzialny:

4.4. Wnioski dotyczące tego samego produktu leczniczego złożone poza terytorium państwa członkowskiego (dotyczy produktu leczniczego o którym mowa w art. 18a ust. 8 albo 19 ust. 6 ustawy, dla którego wniosek został złożony przez podmiot odpowiedzialny, o którym mowa w art. 18a ust. 7 albo 19 ust. 5 ustawy)

Dopuszczenie do obrotu

Państwo:

Data dopuszczenia do obrotu (rrrr-mm-dd):

Nazwa:

Postępowanie w toku

Państwo:

Data złożenia wniosku (rrrr-mm-dd):

Odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Państwo:

Data odmowy (rrrr-mm-dd):

Wycofanie

Państwo:

Data wycofania:

Nazwa:

Powód wycofania (rrrr-mm-dd):

Wniosek o skrócenie okresu ważności pozwolenia

Państwo:

data skrócenia (rrrr-mm-dd):

Nr pozwolenia:

Powód skrócenia:

Nazwa:

Zawieszenie/ cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (przez organ właściwy)

Państwo:

data zawieszenia/ cofnięcia (rrrr-mm-dd):

powód zawieszenia/ cofnięcia:

Nazwa:

5. ZAŁĄCZNIKI (JEŻELI DOTYCZY)

- 5.1. Potwierdzenie wniesienia opłaty za złożenie wniosku
- 5.2. Zgoda podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie dokumentacji w celu oceny
- 5.3. Potwierdzenie posiadania siedziby na terytorium państwa członkowskiego
- 5.4. Pełnomocnictwo do występowania w imieniu podmiotu odpowiedzialnego
- 5.5. Zezwolenie na wytwarzanie zgodnie z art. 38 ustawy (lub odpowiednik, spoza państwa członkowskiego, gdzie ma zastosowanie porozumienie o wzajemnym uznawaniu inspekcji lub inne wspólnotowe porozumienia); zezwolenie na wytwarzanie z państwa poza terytorium EOG, zgodnie z art. 10 ust.2 pkt 15 ustawy
- 5.6. Kopia zakwalifikowania jako SME - nie dotyczy
- 5.7. Schemat blokowy zawierający informacje na temat udziału poszczególnych wytwórców w procesie wytwarzania produktu leczniczego i substancji czynnej
- 5.8. Certyfikat GMP lub oświadczenie w sprawie GMP; podsumowanie przeprowadzonej innej inspekcji w zakresie GMP jeżeli ma zastosowanie
- 5.9. Upoważnienie do wglądu do *Active Substance Master File* lub kopia Certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską
- 5.10. Kopia pisemnego oświadczenia wytwórcy substancji czynnej, że zobowiązuje się on do informowania podmiotu odpowiedzialnego w przypadku jakichkolwiek zmian w procesie wytwarzania lub specyfikacji, zgodnie z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE.
- 5.11. Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE
- 5.12. Kopia zezwolenia na zamierzone uwalnianie do środowiska GMO
- 5.13. Doradztwo naukowe udzielone przez CHMP lub państwo członkowskie
- 5.14. Kopia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium państwa członkowskiego oraz na żądanie w państwie trzecim (wystarczająca jest fotokopia stron zawierających nr pozwolenia, datę dopuszczenia do obrotu oraz podpis organu właściwego)
- 5.15. Korespondencja z Komisją Europejską - nie dotyczy
- 5.16. Projekty graficzne proponowanych opakowań lub próbek oznakowania opakowania, jeżeli dotyczy
- 5.17. Kopia przyznania statusu leku sierocego – nie dotyczy
- 5.18. Wykaz proponowanych nazw i podmiotów odpowiedzialnych w państwach członkowskich
- 5.19. Kopia certyfikatu wydanego przez EMEA dla VAMF

- 5.20.** Kopia certyfikatu wydanego przez EMEA dla PMF
- 5.21.** Dla każdej z substancji czynnych należy dołączyć oświadczenie osoby wykwalifikowanej podmiotu posiadającego zezwolenie na wytwarzanie wymienionego w punkcie 2.5.1. oraz od osoby wykwalifikowanej każdego z podmiotów posiadających zezwolenie na wytwarzanie (tj. z obszaru państwa członkowskiego) wymienionych w punkcie 2.5.2., u których substancja czynna jest stosowana jako materiał wyjściowy, że substancja czynna jest wytwarzana zgodnie z wymaganiami GMP dla materiałów wyjściowych. Zamiennie może być przedstawione oświadczenie od jednej osoby wykwalifikowanej w imieniu pozostałych osób wykwalifikowanych biorących udział w procesie wytwarzania.(pod warunkiem, że jest to jasno określone)

Zastosowane terminy i skróty

1. **CHMP** – Komitet ds. Leków Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal products for Human Use);
2. **ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego;
3. **Dyrektywa 2001/83/WE** – dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6.11.2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. WE L 311 z 28.11.2001, str. 67 ze zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 69);
4. **EDQM** – European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare – Europejski Dyrektoriat ds. jakości leków i ochrony zdrowia w Strasburgu;
5. **EMA** – Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency);
6. **ERP** – Europejski Produkt Referencyjny – produkt dopuszczony do obrotu w państwie członkowskim Wspólnoty na podstawie art. 8 (3) dyrektywy 2001/83/WE;
7. **EudraCT** – Europejska baza badań klinicznych;
8. **EudraGMP** – Europejska baza dotycząca zezwoleń na wytwarzanie i zezwoleń na import produktów leczniczych oraz certyfikatów potwierdzających zgodność warunków wytwarzania z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP);
9. **GMO** – Genetically Modified Organism – organizm genetycznie zmodyfikowany;
10. **GMP** – Dobra Praktyka Wytwarzania (Good Manufacturing Practice);
11. **Kod ATC** – Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna według WHO (Światowa Organizacja Zdrowia);
12. **MRA** – Mutual Recognition Agreement – porozumienie o wzajemnym uznawaniu
13. **NtA** – Wytoczne dla wnioskodawców w UE (Notice to Applicants);
14. **OCABR** – Official Control Authority Batch Release – kontrola seryjna wstępna;
15. **Państwo Członkowskie** – państwo członkowskie Unii Europejskiej lub państwo członkowskie Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strona umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
16. **Procedura Centralna dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego w państwach Europejskiego Obszaru Gospodarczego** (o której mowa w art. 3 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 726/2004 z 31 marca 2004 r.);
17. **PSUR** – Periodic Safety Updated Report – raport okresowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych;
18. **Standard Terms** – wydawnictwo przygotowane przez Komisję Farmakopei Europejskiej działającą w ramach EDQM zawierające nazewnictwo postaci farmaceutycznych, dróg podania i opakowań produktów leczniczych;
19. **Ustawa** – ustawa z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.);
20. **Wspólnota** – obszar Europejskiego Obszaru Gospodarczego.

WZÓR
WNIOSEK O WYDANIE POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Numer wniosku:

Data złożenia wniosku:

Podpis i pieczęć pracownika:

OŚWIADCZENIE I PODPIS

Nazwa (własna) produktu leczniczego weterynaryjnego:

Moc:

Postać farmaceutyczna:

Substancja czynna:

Podmiot odpowiedzialny:

**Osoba upoważniona przez podmiot odpowiedzialny
do kontaktów*:**

Niniejszym oświadczam, że dokumentacja zawiera wszystkie istniejące dane dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego weterynaryjnego, zgodnie ze stosownymi wymaganiami.

Niniejszym oświadczam, że opłata za złożenie wniosku została wniesiona zgodnie z przepisami ustawy **.

W imieniu podmiotu odpowiedzialnego:

(podpis)

(imię i nazwisko*)

(stanowisko)

(miejscowość)

(data (rrrr-mm-dd))

** Należy dołączyć pełnomocnictwo do występowania w imieniu podmiotu odpowiedzialnego (załącznik 5.4).*
***Potwierdzenie uiszczenia opłaty należy dołączyć jako załącznik 5.1.*

1. RODZAJ WNIOSKU

Uwaga: Należy wypełnić odpowiednie punkty.

1.1. PROCEDURA KTÓREJ DOTYCZY WNIOSK:

1.1.1. PROCEDURA CENTRALNA (zgodnie z rozporządzeniem (WE) Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającym wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków; Dz. Urz. UE L 136 z 30.04.2004 r., str. 1, Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 34, str. 229)

NIE DOTYCZY

1.1.2. PROCEDURA WZAJEMNEGO UZNANIA (zgodnie z art. 19 ust. 1 ustawy / art. 32 (2) dyrektywy 2001/82/WE)

- Państwo referencyjne:
- Data dopuszczenia do obrotu: (rrrr-mm-dd):
- Nr pozwolenia:
(należy dołączyć kopię pozwolenia – patrz punkt 4.2.)
- Nr procedury:

Pierwsze zastosowanie

- Należy zaznaczyć zainteresowane państwo członkowskie, którego dotyczy:

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	MT	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Proponowana wspólna data przedłużenia okresu ważności pozwolenia:

Należy wskazać, czy wnioskuje się o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych (PSUR) w odniesieniu do daty pierwszej rejestracji substancji czynnej:

Powtórne zastosowanie po raz pierwszy (należy wypełnić także punkt 4.2.)

- Należy zaznaczyć zainteresowane państwo członkowskie, którego dotyczy:

W przypadku kolejnych procedur należy skopiować poniższe pola:

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	MT	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Uzgodniona wspólna data przedłużenia okresu ważności pozwolenia:

○ **1.1.3. PROCEDURA ZDECENTRALIZOWANA** (zgodne z art. 18a ust. 1 ustawy / art. 32 (3) dyrektywy 2001/82/WE)

- Państwo referencyjne:
- Nr procedury:

- Należy zaznaczyć zainteresowane państwo członkowskie, którego dotyczy:

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	MT	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Należy wskazać, czy wnioskuje się o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych (PSUR) w odniesieniu do daty pierwszej rejestracji substancji czynnej:

W przypadku procedury powtórnego zastosowania po wydaniu pozwolenia w wyniku procedury zdecentralizowanej należy wypełnić punkt 1.1.2.

○ **1.1.4. PROCEDURA NARODOWA**

- Państwo członkowskie:
- Nr wniosku, jeżeli dostępny:
- Należy wskazać, czy wnioskuje się o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych (PSUR) w odniesieniu do daty pierwszej rejestracji substancji czynnej:

**1.2. CZY WNIOSEK DOTYCZY ZMIANY W POZWOLENIU WYMAGAJĄCEJ ZŁOŻENIA
WNIOSKU O DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO**

WETERYNARYJNEGO (zgodne z przepisami wykonawczymi do ustawy / rozporządzeniem Komisji (WE) Nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczącym badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych, Dz. Urz. UE L 334 z 12.12.2008 r., str. 7).

Nie (należy wypełnić punkt 1.3. i 1.4.)

Tak (należy wypełnić punkt poniżej oraz punkt 1.4.)

Należy wyszczególnić:

- Zmiana biodostępności
- Zmiana farmakokinetyki
- Zmiana lub dodanie nowej mocy /dawki
- Zmiana lub dodanie nowej postaci farmaceutycznej
- Zmiana lub dodanie nowej drogi podania
- Zmiana o charakterze jakościowym w substancji czynnej niedefiniowana jako nowa substancja czynna

- Zastąpienie inną solą / estrem, kompleksem / pochodną (ta sama część czynna cząsteczki)
- Zastąpienie innym izomerem, mieszaniną izomerów, mieszaniny – pojedynczym izomerem
- Zastąpienie substancji biologicznej lub produktu biotechnologicznego
- inna zmiana, należy wskazać:

zmiana lub dodanie docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi

Uwaga: Składającym wniosek jest podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Niniejszą część należy wypełnić bez uszczerbku dla przepisów art. 8 ust. 1c, art. 7b, art. 10 ust. 2a i 2b, art. 15a, art. 11 ust. 2, 3, 4, 5, art. 23 ust. 2 ustawy / art. 12, 13, 14 i 25 dyrektywy 2001/82/WE.

● **Dane dotyczące istniejącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w państwie członkowskim, w którym składany jest wniosek:**

- Podmiot odpowiedzialny:
- Nazwa, moc, postać farmaceutyczna:
- Nr pozwolenia (pozwoleń):

1.3. NINIEJSZY WNIOSEK JEST SKŁADANY ZGODNIE Z NASTĘPUJĄCYMI PRZEPISAMI USTAWY / DYREKTYWY 2001/82/WE:

Uwaga: Niniejszy punkt należy wypełnić dla każdego rodzaju wniosku, w tym wniosku, o którym mowa w punkcie 1.2.

1.3.1. Wniosek zawierający dane administracyjne, dane dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności zgodnie z art. 10 ust. 2a i 2b ustawy / art. 12 (3) dyrektywy 2001/82/WE*

Nowa substancja czynna

Uwaga: substancja czynna, która nie została jeszcze dopuszczona do obrotu na terytorium jakiegokolwiek państwa członkowskiego

Znana substancja czynna

Uwaga: substancja czynna, która została dopuszczona do obrotu na terytorium jakiegokolwiek państwa członkowskiego wniosek może złożyć tożsamy albo inny podmiot odpowiedzialny

**We wniosku dotyczącym zmiany wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego, w przypadku produktu leczniczego weterynaryjnego dopuszczonego do obrotu na podstawie pełnej dokumentacji odniesienia, mogą być dokonywane wyłącznie do danych bezpieczeństwa i skuteczności*

1.3.2. Wniosek odnoszący się do odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego weterynaryjnego zgodnie z art. 15a ust. 1 ustawy / art. 13 (1) dyrektywy 2001/82/WE

Uwaga: Wniosek odnoszący się do odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego weterynaryjnego, zgodnie z definicją art. 15a ust. 10 ustawy / 13 (2) (b) dyrektywy 2001/82/WE).

Należy dołączyć kompletne dane administracyjne i jakościowe, odpowiednie dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności jeżeli dotyczy.

■ Referencyjny produkt leczniczy weterynaryjny, który jest lub był dopuszczony do obrotu nie krócej niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu:
(rrrr-mm-dd)
- Decyzja wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - państwo członkowskie
- Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

■ Referencyjny produkt leczniczy weterynaryjny dopuszczony do obrotu na terytorium państwa członkowskiego, w którym składany jest wniosek:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
- Decyzja wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - państwo członkowskie

■ Produkt leczniczy weterynaryjny użyty do badań biorównoważności (jeżeli dotyczy):

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Państwo członkowskie, z którego pochodzi ten produkt:

1.3.3. Wniosek odnoszący się do produktu niespełniającego wymagań dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego weterynaryjnego zgodnie z art. 15a ust. 6 ustawy / art. 13 (3) dyrektywy 2001/82/WE

Uwaga: Wniosek dotyczący produktu leczniczego weterynaryjnego odnoszącego się do referencyjnego produktu leczniczego weterynaryjnego dopuszczonego do obrotu na terytorium państwa członkowskiego (np. inna postać farmaceutyczna, inne wskazanie do stosowania).

Należy dołączyć kompletne dane administracyjne i jakościowe, odpowiednie dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności.

■ Referencyjny produkt leczniczy weterynaryjny, który jest lub był dopuszczony do obrotu nie krócej niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:

- Podmiot odpowiedzialny:
- data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
(rrrr-mm-dd)
- Decyzja wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - państwo członkowskie:
- Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

- Referencyjny produkt leczniczy weterynaryjny dopuszczony do obrotu na terytorium państwa członkowskiego, w którym składany jest wniosek:
 - Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
 - Podmiot odpowiedzialny:
 - Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
 - Decyzja wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - państwo członkowskie:

- Produkt leczniczy weterynaryjny użyty w badaniu biorównoważności (jeżeli dotyczy):
 - Nazwa produktu, moc i postać farmaceutyczna:
 - Podmiot odpowiedzialny:
 - Państwo członkowskie, z którego pochodzi ten produkt:

- Różnica w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym weterynaryjnym:
 - zmiana w substancji czynnej
 - zmiana we wskazaniach do stosowania
 - zmiana w postaci farmaceutycznej
 - zmiana w mocy (ilościowa zmiana dotycząca substancji czynnej)
 - zmiana w drodze podania
 - biorównoważność nie może zostać wykazana za pomocą badań biodostępności

1.3.4. Wniosek odnoszący się do podobnego biologicznego produktu leczniczego weterynaryjnego zgodnie z art. 15a ust. 7 ustawy / art. 13 (4) dyrektywy 2001/82/WE

Uwaga: Wniosek dotyczy produktu odnoszącego się do referencyjnego biologicznego produktu leczniczego weterynaryjnego. Należy dołączyć kompletne dane administracyjne i jakościowe, odpowiednie dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności.

- Referencyjny produkt leczniczy weterynaryjny, który był lub jest dopuszczony do obrotu nie krócej niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:
 - Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
 - Podmiot odpowiedzialny:
 - Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
(rrrr-mm-dd):
 - Decyzja wydana przez:
 - Komisję Europejską

- państwo członkowskie:
- Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

■ Referencyjny produkt leczniczy weterynaryjny dopuszczony do obrotu na terytorium państwa członkowskiego, w którym składany jest wniosek:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
- Decyzja wydana przez:
 - Komisję Europejską
 - państwo członkowskie:

■ Produkt leczniczy weterynaryjny użyty w badaniu biorównoważności (jeżeli dotyczy):

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
państwo członkowskie, z którego pochodzi ten produkt:

- 1.3.5.** Wniosek odnoszący się do produktu leczniczego weterynaryjnego zawierającego substancję czynną o ugruntowanym zastosowaniu weterynaryjnym zgodnie z art. 16a ust. 1 ustawy / art. 13a dyrektywy 2001/82/WE

We wniosku dotyczącym zmiany wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego zawierającego substancję czynną o ugruntowanym zastosowaniu weterynaryjnym odniesienia mogą być dokonywane wyłącznie do danych bezpieczeństwa i skuteczności.

- 1.3.6.** Wniosek odnoszący się do produkt leczniczego weterynaryjnego zawierającego mieszaninę znanych substancji czynnych w niestosowanym dotychczas składzie zgodnie z art. 16a ust. 4 ustawy / art. 13b dyrektywy 2001/82/WE

Uwaga: Należy dołączyć kompletne dane administracyjne i jakościowe, dane bezpieczeństwa i skuteczności tylko w zakresie mieszaniny substancji czynnych.

We wniosku dotyczącym zmiany wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego zawierającego mieszaninę znanych substancji czynnych w niestosowanym dotychczas składzie odniesienia mogą być dokonywane wyłącznie do danych bezpieczeństwa i skuteczności.

- 1.3.7.** Wniosek oparty na zgodzie innego podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie dokumentacji w celu oceny zgodnie z art. 16a ust. 3 ustawy / art. 13c dyrektywy 2001/82/WE

Uwaga: Wniosek odnoszący się do produktu leczniczego weterynaryjnego posiadającego ten sam skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnej w tych wskazaniach i tę samą postać farmaceutyczną i dla którego podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydał zgodę na użycie dokumentacji w celu oceny.

Należy dołączyć kompletne dane administracyjne i zgodę na wykorzystanie w celu oceny dokumentacji farmaceutycznej, bezpieczeństwa i skuteczności.

Podmiot składający wniosek oparty na zgodzie innego podmiotu i podmiot, który wyraził zgodę na użycie jego dokumentacji, mogą być tym samym lub innym podmiotem odpowiedzialnym.

Produkt leczniczy weterynaryjny dopuszczony do obrotu na terytorium państwa członkowskiego, w którym składany jest wniosek:

- Nazwa produktu, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:

- Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
- Należy dołączyć zgodę podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie dokumentacji w celu oceny (załącznik 5.2.)

1.3.8. Immunologiczny produkt leczniczy weterynaryjny, dla którego wyniki określonych badań nie zostały przedłożone zgodnie z art. 16a ust. 5 ustawy / art. 13d dyrektywy 2001/82/WE

1.4. Status MRL (tylko gatunki, których tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia)

W przypadku, gdy produkt leczniczy weterynaryjny jest przeznaczony dla zwierząt, których tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia, należy podać następujące dane, jeżeli są dostępne w chwili złożenia wniosku¹.

Maksymalne Limity Pozostałości (*Maximum Residue Limits - MRL*), zgodnie z rozporządzeniem Rady (EWG) Nr 2377/90 z dnia 26 czerwca 1990 r. ustanawiające wspólnotową procedurę dla określania maksymalnego limitu pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego (Dz. Urz. WE L 224 z 18.08.1990, str. 1; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 3, t. 10, str. 111):

Substancja	Załącznik	Gatunek	Docelowa tkanka	Uwagi	Data publikacji

Wniosek o ustalenie MRL został złożony w EMEA:

Substancja	Data złożenia wniosku	Gatunek	Uwagi

¹ Należy opisać wszystkie substancje wchodzące w skład produktu, jeżeli wykazują aktywność farmakologiczną w dawkach stosowanych u zwierzęcia.
Należy wyszczególnić substancje pomocnicze, nawet jeśli nie są włączone do załączników rozporządzenia Rady Nr 2377/90, należy dołączyć uzasadnienie.

1.5. ROZPATRZENIE WNIOSKU TAKŻE NA PODSTAWIE PRZEPISÓW ZAWARTYCH W NINIEJSZUM PUNKTCIE

1.5.1. Wyjątkowe okoliczności

Uwaga: art. 23b ust. 1 ustawy / art. 26 (3) dyrektywy 2001/82/WE / art. 39 (7) rozporządzenia nr 726/2004

1.5.2. Przyspieszona ocena

Uwaga: Procedura centralna zgodnie z art. 39 (8) rozporządzenia nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiającego Europejską Agencję Leków.

NIE DOTYCZY

1.5.3. Przepis art. 15a ust. 8 ustawy / art. 13 (5) dyrektywy 2001/82/WE

(1 rok wyłączności danych w przypadku rozszerzenia asortymentu na inne gatunki zwierząt, których tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi w ciągu 5 lat od daty pierwszego dopuszczenia do obrotu)

2. DANE SZCZEGÓŁOWE

2.1. Nazwa i kod ATCvet

2.1.1. Proponowana nazwa produktu leczniczego weterynaryjnego na terytorium państwa członkowskiego:

Jeżeli w ramach procedury wzajemnego uznania lub zdecentralizowanej proponuje się różne własne nazwy w poszczególnych państwach członkowskich, należy je wymienić w załączniku 5.15.

2.1.2. Nazwa substancji czynnej:

Uwaga: Należy podać tylko jedną nazwę kierując się następującą kolejnością: nazwa międzynarodowa (INN), nazwa wg Farmakopei Europejskiej, nazwa wg Farmakopei Polskiej lub innej narodowej, nazwa potoczna, nazwa naukowa.*

** Należy wskazać nazwę międzynarodową substancji czynnej oraz określenie soli lub stopnia uwodnienia, jeśli dotyczy.*

2.1.3. Grupa farmakoterapeutyczna (należy podać aktualny kod ATCvet):

kod ATCvet:

Grupa:

Nie przyznano jeszcze kodu ATCvet, ale wniosek o jego przyznanie został już złożony:

2.1.4. Gatunki docelowe:

2.2. Moc, postać farmaceutyczna, droga podania, wielkości opakowań bezpośrednich i zewnętrznych

2.2.1. Moc i postać farmaceutyczna (należy użyć terminologii zgodnej z wydawnictwem Standard Terms Farmakopei Europejskiej)

Postać farmaceutyczna:

Substancja czynna:

Moc:

2.2.2. Droga podania (należy użyć terminologii zgodnej z wydawnictwem Standard Terms Farmakopei Europejskiej)

2.2.3. Opakowanie bezpośrednie, system jego zamknięcia i urządzenie służące do podawania produktu leczniczego weterynaryjnego, w tym opis materiału, z którego jest wykonane (należy użyć terminologii zgodnej z wydawnictwem Standard Terms Farmakopei Europejskiej)

Dla każdego rodzaju opakowania należy podać:

2.2.3.1. Wielkość opakowania:

Uwaga: W przypadku procedury wzajemnego uznania i procedury zdecentralizowanej, należy wskazać wszystkie wielkości opakowania zatwierdzone przez państwo referencyjne.

2.2.3.2. Proponowany okres ważności:

2.2.3.3. Proponowany okres ważności (po pierwszym otwarciu):

2.2.3.4. Proponowany okres ważności (po rekonstytucji lub rozcieńczeniu):

2.2.3.5. Proponowane warunki przechowywania:

2.2.3.6. Proponowane warunki przechowywania po pierwszym otwarciu:

Należy dołączyć wykaz proponowanych opakowań w formie graficznego wzoru lub próbek, jeżeli dotyczy (załącznik 5.17.).

2.3. Status prawny

2.3.1. Proponowana kategoria stosowania:

- do podawania wyłącznie przez lekarza weterynarii
- do podawania pod nadzorem lekarza weterynarii
- do podawania przez właściciela lub opiekuna zwierzęcia

2.3.2. Proponowana kategoria dostępności:

(klasyfikacja zgodnie z art. 23a ust. 2 ustawy)

- wydawany z przepisu lekarza - Rp
- wydawany bez przepisu lekarza - OTC

2.3.3. Dotyczy produktów leczniczych weterynaryjnych z przepisu lekarza:

- produkt leczniczy weterynaryjny na receptę, która może być przedłużona (jeśli właściwe)
- produkt leczniczy weterynaryjny na receptę, która nie może być przedłużona (jeśli właściwe)
- produkt leczniczy weterynaryjny na receptę specjalną
- produkt leczniczy weterynaryjny na receptę zastrzeżoną

NIE DOTYCZY

2.3.4. Dotyczy produktów leczniczych weterynaryjnych bez przepisu lekarza:

- wydawany tylko w aptece
- wydawany przez nieapteczne składy i apteki (jeżeli dotyczy)
- wydawany/ podanie tylko przez lekarzy weterynarii
- wydawany w aptekach lub przez lekarzy weterynarii (dla zwierząt będących pod ich opieką)
- wydawany przez wyłącznego dystrybutora
- powszechnie dostępne

NIE DOTYCZY

2.3.5. Działania promocyjne produktów leczniczych weterynaryjnych bez przepisu lekarza

- skierowane tylko do przedstawicieli zawodów medycznych

NIE DOTYCZY

2.4. Podmiot odpowiedzialny

2.4.1. Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego weterynaryjnego na terytorium poszczególnych państw członkowskich:

Firma:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

- Należy dołączyć potwierdzenie siedziby na terytorium państwa członkowskiego (załącznik 5.3.).

2.4.2. Osoba upoważniona do występowania w imieniu podmiotu odpowiedzialnego w trakcie postępowania o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego w państwie członkowskim:

Imię i nazwisko:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Jeżeli jest to osoba inna niż w punkcie 2.4.1. (upoważniona do reprezentowania przedsiębiorstwa na podstawie rejestru właściwego dla podmiotu), należy dołączyć pełnomocnictwo (załącznik 5.4.).

2.4.3. Osoba upoważniona do kontaktów pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a organem właściwym po uznaniu raportu oceniającego, jeżeli jest inna niż w punkcie 2.4.2. w państwie członkowskim:

Imię i nazwisko:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Jeżeli jest to osoba inna niż w punkcie 2.4.1. (upoważniona do reprezentowania przedsiębiorstwa na podstawie rejestru właściwego dla podmiotu), należy dołączyć pełnomocnictwo (załącznik 5.4.).

2.4.4. Osoba odpowiedzialna za nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych, stale zamieszkująca na terytorium państwa członkowskiego:

Imię i nazwisko:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel. (24-godzinny):

Nr faksu:

E-mail:

Należy dołączyć życiorys (załącznik 5.5.).
Patrz – także załącznik 5.20.

2.5. Wytwórcy

2.5.1. Wytwórca lub importer, odpowiedzialny za zwolnienie serii na terytorium EOG zgodnie z art. 38 i 48 ustawy / art. 44 dyrektywy 2001/82/WE (zgodnie z informacją zamieszczoną w ulotce oraz, jeżeli dotyczy, na opakowaniu):

Firma:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

- Nr zezwolenia na wytwarzanie:
- Należy załączyć kopię zezwolenia na wytwarzanie (załącznik 5.6.)
- Należy załączyć uzasadnienie, jeżeli proponuje się by więcej niż jeden wytwórca był odpowiedzialny za zwolnienie serii (załącznik 5.7.)

Dotyczy immunologicznych produktów leczniczych weterynaryjnych:

Dane dotyczące jednostki badawczo–rozwojowej lub OMCL, gdzie następuje kontrola seryjna wstępna (zgodnie z art. 65 ustawy/ art. 82 dyrektywy 2001/82/WE), jeśli dotyczy

Nazwa:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

2.5.1.1. Osoba kontaktowa na terytorium państwa członkowskiego w zakresie wad produktów oraz przypadków wycofania z obrotu:

Imię i nazwisko:
Adres:
Państwo:
Nr tel. (24-godzinny):
Nr faksu:
E-mail:

2.5.1.2. Miejsce wytwarzania lub miejsce prowadzenia działalności importowej, gdzie następuje kontrola serii:

Ośrodek na terytorium państwa członkowskiego lub państwa będącego stroną Porozumienia o Wzajemnym Uznawaniu (*Mutual Recognition Arrangement* –

MRA) inspekcji, w którym następuje kontrola/badanie serii (jeżeli inne niż w punkcie 2.5.1.) zgodnie z art. 48 ustawy/ art. 55 dyrektywy 2001/82/WE:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Krótki opis kontroli / badania wykonywanego przez ww. ośrodek:

2.5.2. Wytwórca produktu leczniczego weterynaryjnego oraz miejsce wytwarzania:

Uwaga: W tym miejsce wytwarzania każdego rozcieńczalnika / rozpuszczalnika, jeżeli znajduje się w oddzielnym opakowaniu, ale stanowi składnik produktu leczniczego weterynaryjnego, miejsca kontroli jakości/kontroli wewnątrzprocesowej i importera.

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Krótki opis czynności podejmowanych przez wytwórcę w kolejnych etapach wytwarzania:

Należy załączyć schemat blokowy zawierający informacje na temat udziału poszczególnych wytwórców w procesie wytwarzania (załącznik 5.8.).

- Dotyczy miejsca wytwarzania na terytorium państwa członkowskiego,
Nr zezwolenia na wytwarzanie, o którym mowa w art. 10 ust. 2a pkt 17 ustawy/ art. 44 dyrektywy 2001/82/WE

Należy załączyć zezwolenie na wytwarzanie (załącznik 5.6.)

- imię i nazwisko osoby wykwalifikowanej:
(jeżeli nie została wskazana w zezwoleniu na wytwarzanie)

- Dotyczy miejsca wytwarzania poza terytorium państwa członkowskiego

Należy załączyć dokument będący odpowiednikiem zezwolenia na wytwarzanie z krajów, gdzie stosuje się MRA lub inne wspólnotowe porozumienie (załącznik 5.6.)

- Czy miejsce wytwarzania było przedmiotem inspekcji w zakresie spełniania wymagań GMP, przeprowadzonej przez władze z terytorium państwa członkowskiego lub państwa będącego

stroną Porozumienia o Wzajemnym Uznawaniu (MRA) inspekcji lub innych wspólnotowych porozumień ?

nie tak

Jeżeli tak, w załączniku 5.9. należy dla każdego miejsca wytwarzania załączyć oświadczenie organu przeprowadzającego inspekcję, zawierające:

- datę ostatniej inspekcji w zakresie spełniania wymagań GMP:
- nazwę organu przeprowadzającego inspekcję
- kategorię produktów i czynności podlegające inspekcji
- wynik (zgodność z wymogami GMP): nie tak

- Czy miejsce wytwarzania było przedmiotem inspekcji w zakresie spełniania wymagań GMP, przeprowadzonej przez inne władze?

nie tak

Jeżeli tak, należy załączyć opis w załączniku 5.9., zawierający:

- datę ostatniej inspekcji w zakresie spełniania wymagań GMP
- nazwę organu przeprowadzającego inspekcji
- kategorię produktów i czynności podlegające inspekcji
- wynik: pozytywny negatywny

2.5.3. Wytwórca substancji czynnej i miejsce wytwarzania

Uwaga: Należy wskazać wszystkie miejsca wytwarzania dla każdego ze źródeł pochodzenia substancji czynnej, w tym miejsca kontroli jakości, kontroli wewnątrzprocesowej. Nie jest dopuszczalne jedynie wskazanie danych dotyczących brokera/-ów lub dostawcy/-ów. W przypadku produktów biotechnologicznych należy także wskazać wszystkie miejsca przechowywania macierzystych i produkcyjnych banków komórek oraz przygotowania produkcyjnych banków komórek.

Substancja czynna:

Firma:

Adres:

Państwo:

N tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Krótki opis etapów wytwarzania przeprowadzanych w miejscu wytwarzania:

Należy załączyć schemat blokowy wskazujący etapy i czynności poszczególnych miejsc wytwarzania oraz w tym w zakresie kontroli serii (załącznik 5.8.)

Należy załączyć, dla każdej substancji czynnej, oświadczenie osoby wykwalifikowanej wytwórcy z punktu 2.5.1. i 2.5.2. gdzie substancja czynna używana jest jako materiał wyjściowy

(załącznik 5.19.), że wytwórca substancji czynnej wskazany w punkcie 2.5.3. działa zgodnie z wymaganiami GMP w zakresie materiałów wyjściowych.

- Czy dla substancji czynnej wydano Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską?:

nie

tak

Jeżeli tak,

- Substancja:

- Firma:

- Nr referencyjny:

- Data ostatniej aktualizacji (*rrrr-mm-dd*):

Należy załączyć kopię w załączniku 5.10.

- Czy *Active Substance Master File (ASMF) (European Drug Master File - EDMF)* ma zastosowanie do substancji czynnej referencyjnej lub oryginalnej?

nie

tak

Jeżeli tak,

- Substancja:

- Firma:

- Nr referencyjny EMEA / organu właściwego:

- Data wydania (*rrrr-mm-dd*):

- Data ostatniej aktualizacji (*rrrr-mm-dd*):

Należy załączyć upoważnienie dla Urzędu Rejestracji do wglądu do ASMF (patrz – „Europejska procedura ASMF dla substancji czynnych.”) - załącznik 5.10.

należy załączyć kopię pisemnego potwierdzenia przez wytwórcę substancji czynnej, że zobowiązuje się do informowania podmiotu odpowiedzialnego w przypadku jakichkolwiek zmiany w procesie wytwarzania lub w specyfikacji zgodnie z załącznikiem I do dyrektywy 2001/82/WE (załącznik 5.11.)

2.5.4. Zleceniobiorcy, z którymi zawarto umowę w zakresie prowadzenia biodostępności lub biorównoważności.

Dla każdego zleceniobiorcy należy wskazać miejsce wykonywania testów analitycznych i gromadzenia i udostępniania danych dotyczących skuteczności :

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Zakres obowiązków (zgodnie z umową):

Nazwa i państwo, skąd pochodzi produkt referencyjny / oryginalny

2.6. Skład jakościowy i ilościowy

2.6.1. Jakościowy i ilościowy skład w zakresie substancji czynnej oraz substancji pomocniczej :

Należy określić, do jakiej ilości postaci farmaceutycznej odnosi się podany skład (np. 1 tabletką)

Należy wymienić osobno substancje czynne (oraz substancje pomocnicze)

Nazwa substancji czynnej*	Ilość	Jednostka	Odniesienie/ Monografia
---------------------------	-------	-----------	-------------------------

itd.

Nazwa substancji pomocniczej**	Ilość	Jednostka	Odniesienie/ Monografia
--------------------------------	-------	-----------	-------------------------

itd.

** Należy podać tylko jedną nazwę, kierując się następującą kolejnością: nazwa międzynarodowa(INN)**, nazwa z Farmakopei Europejskiej, nazwa z Farmakopei Polskiej lub inne narodowe, nazwa potoczna, nazwa naukowa.*

***Należy podać nazwę międzynarodową substancji czynnej, wraz z określeniem soli lub stopnia uwodnienia, jeżeli dotyczy.*

Należy wskazać dane dotyczące nadmiarów technologicznych:

- substancja czynna :

- substancja pomocnicza:

2.6.2. Wykaz materiałów pochodzenia zwierzęcego lub ludzkiego wchodzących w skład lub użytych w procesie wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego

BRAK

Nazwa	Funkcja*			Pochodzenia od zwierząt podatnych na TSE**	Pochodzenia od innych zwierząt	Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE
	AS	EX	R			
1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
itd.						

* AS= substancja czynna, EX= substancja pomocnicza (w tym materiały wyjściowe użyte w procesie wytwarzania substancji czynnej/ pomocniczej), R= odczynnik/ podłoże (w tym użyte w procesie przygotowania macierzystych i produkcyjnych banków komórek)

** zgodnie z częścią 2 (zakres) Wytycznych dotyczących ograniczenia ryzyka przenoszenia u zwierząt gąbczastej encefalopatii przez produkty lecznicze stosowane u ludzi i u zwierząt.

Jeżeli dostępny jest certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE, zgodnie z rezolucją AP/CSP (99)4 Rady Europy należy załączyć (załącznik 5.12.).

2.6.3. Czy produkt leczniczy weterynaryjny zawiera organizmy genetycznie zmodyfikowane (GMO)?

nie tak

Jeżeli tak, czy produkt spełnia warunki określone w ustawie o z dnia 22 czerwca 2001 r. o organizmach genetycznie zmodyfikowanych (Dz. U. z 2007 r. Nr 36, poz. 233, z późn. zm.) / dyrektywie 2001/18/WE?

nie tak

Należy załączyć kopię pisemnego upoważnienia organu właściwego zezwalającego na świadome uwolnienie do środowiska GMO, jeżeli ma to związek z pracami badawczo-rozwojowymi, zgodnie z częścią B ww. dyrektywy (załącznik 5.13.).

3. DORADZTWO NAUKOWE

3.1. Czy CVMP świadczyło usługi doradztwa naukowego w odniesieniu do niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego?

nie tak

Jeżeli tak,

Data (rrrr-mm-dd):

Sygnatura pisma zawierającego poradę naukową:

Należy załączyć kopię ww. pisma (załącznik 5.14.)

--

3.2. Czy państwo członkowskie dawalo rekomendacje naukowe w odniesieniu do niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego?

nie tak

Jeżeli tak,
Państwo członkowskie:
Data (rrrr-mm-dd):

4. INNE WNIOSKI O DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4.1. W PRZYPADKU WNIOSKÓW ZŁOŻONYCH JEDYNIEM W RAMACH PROCEDURY NARODOWEJ, WZAJEMNEGO UZNANIA (MRP), ZDECENTRALIZOWANEJ (DCP) NALEŻY WYPEŁNIĆ PONIŻSZE PUNKTY ZGODNIE Z ART. 10 UST. 2B PKT 12-14 I PKT 17 USTAWY/ART. 12 (1) DYREKTYWY 2001/82/WE

4.1.1. Czy postępowanie o dopuszczenie do obrotu dotyczące tego samego* produktu leczniczego weterynaryjnego jest w toku w innym państwie członkowskim ?

tak nie
Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 4.2.

4.1.2. Czy w innym państwie członkowskim wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla tego samego* produktu leczniczego weterynaryjnego?

tak nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 4.2. oraz dołączyć kopię pozwolenia

Czy istnieją jakiegokolwiek różnice dotyczące wskazań do stosowania między produktem objętym niniejszym wnioskiem a wnioskami/pozwoleńiami odnoszącymi się do tego samego produktu leczniczego weterynaryjnego złożonymi/uzyskanymi w innym państwie członkowskim (w przypadku wniosków składanych w procedurze narodowej, zastosowanie ma art. 18 ust. 1 i 2, art. 19a i 19c ustawy)

tak nie
Jeżeli tak, należy wskazać:

4.1.3. Czy w którymś z państw członkowskich odmówiono/ zawieszono/ cofnięto pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego samego* produktu leczniczego weterynaryjnego?

tak

nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 4.2.

** Uwaga: „Ten sam produkt” oznacza produkt, o którym mowa w art. 18a ust. 8 albo 19 ust. 6 ustawy, dla którego wniosek został złożony przez podmiot odpowiedzialny, o którym mowa w art. 18a ust. 7 albo 19 ust. 5 ustawy.*

4.2. Wnioski o dopuszczenie do obrotu tego samego produktu leczniczego weterynaryjnego na terytorium państwa członkowskiego (zgodnie z art. 18a ust. 7 i 8 albo art. 19 ust. 5 i 6 ustawy)

Dopuszczony do obrotu

Państwo:

Data dopuszczenia do obrotu (rrrr-mm-dd):

Nazwa:

Nr pozwolenia:

Należy załączyć pozwolenie (załącznik 5.15.)

Postępowanie w toku

Państwo:

Data złożenia wniosku (rrrr-mm-dd):

Odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Państwo:

Data odmowy(rrrr-mm-dd):

Wycofanie

Państwo:

Data wycofania (rrrr-mm-dd):

Nazwa własna:

Powód wycofania:

Wniosek o skrócenie ważności pozwolenia

Państwo:

Data wycofania (rrrr-mm-dd):

Nr pozwolenia:

Powód wycofania:

Nazwa:

Zawieszenie/ cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Państwo:

Data zawieszenia / cofnięcia (rrrr-mm-dd):

Powód zawieszenia/ cofnięcia:

Nazwa:

4.3. W przypadku więcej niż jednego wniosku dotyczącego tego samego produktu leczniczego weterynaryjnego:

Nazwa innego produktu:

Data złożenia wniosku(*rrrr-mm-dd*):

Podmiot odpowiedzialny:

4.4. Wnioski dotyczące tego samego produktu leczniczego weterynaryjnego złożone poza terytorium państwa członkowskiego (dotyczy produktu, o którym mowa w art. 18a ust. 8 albo 19 ust. 6 ustawy, złożony przez podmiot odpowiedzialny, o którym mowa w art. 18a ust. 7 albo 19 ust. 5 ustawy)

Dopuszczenie do obrotu

Państwo:

Data dopuszczenia do obrotu (*rrrr-mm-dd*):

Nazwa:

Postępowanie w toku

Państwo:

Data złożenia wniosku (*rrrr-mm-dd*):

Odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Państwo:

Data odmowy (*rrrr-mm-dd*):

Wycofanie

Państwo:

Data wycofania:

Nazwa własna:

Powód wycofania (*rrrr-mm-dd*):

Wniosek o skrócenie okresu ważności pozwolenia

Państwo:

Data wycofania (*rrrr-mm-dd*):

Nr pozwolenia:

Powód wycofania:

Nazwa :

Zawieszenie/ cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Państwo:

Data zawieszenia/ cofnięcia (*rrrr-mm-dd*):

Powód zawieszenia/ cofnięcia:

Nazwa :

5. ZAŁĄCZNIKI (JEŻELI DOTYCZY)

- 5.1. Potwierdzenie wniesienia opłaty za złożenie wniosku
- 5.2. Zgoda podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie dokumentacji w celu oceny
- 5.3. Potwierdzenie posiadania siedziby na terytorium państwa członkowskiego
- 5.4. Pełnomocnictwo do występowania w imieniu podmiotu odpowiedzialnego
- 5.5. Życiorys osoby odpowiedzialnej za nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych
- 5.6. Zezwolenie na wytwarzanie zgodnie z art. 38 ustawy (lub odpowiednik, spoza państwa członkowskiego, gdzie ma zastosowanie Porozumienie o Wzajemnym Uznawaniu Inspekcji lub inne wspólnotowe porozumienia), zezwolenie na wytwarzanie z państw poza terytorium EOG, zgodnie z art. 10 ust. 2a pkt 17 ustawy. Odniesienia do EudraGMP uważa się za wystarczające, jeżeli dotyczy
- 5.7. Uzasadnienie w przypadku, gdy więcej niż jeden wytwórca jest odpowiedzialny za zwolnienie serii na terytorium EOG
- 5.8. Schemat blokowy zawierający informacje na temat udziału poszczególnych wytwórców w procesie wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego lub substancji czynnej
- 5.9. Oświadczenie (lub certyfikat GMP wydany przez inspektorat mający siedzibę na terytorium EOG, jeżeli dotyczy) właściwych władz, które przeprowadziły inspekcję miejsc wytwarzania (nie starsze niż 3 lata). Odniesienia do EudraGMP uznaje się za wystarczające, jeżeli dotyczy. Podsumowanie innych inspekcji GMP przeprowadzonych w ostatnich 2 latach, jeżeli dotyczy
- 5.10. List upoważniający do wglądu do *Active Substance Master File (Drug Master File)* lub kopia Certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską
- 5.11. Kopia pisemnego potwierdzenia od wytwórcy substancji czynnej, że zobowiązuje się informować podmiot odpowiedzialny o jakichkolwiek zmianach w procesie wytwarzania lub specyfikacji zgodnie z załącznikiem I dyrektywy 2001/82/WE
- 5.12. Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE
- 5.13. Kopia zezwolenia na zamierzone uwalnianie GMO do środowiska
- 5.14. Doradztwo naukowe udzielone przez CVMP lub państwo członkowskie
- 5.15. Kopia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium państwa członkowskiego oraz na żądanie odpowiednik z państw trzecich (wystarczająca jest fotokopia stron zawierających numer pozwolenia, datę dopuszczenia do obrotu oraz podpis organu właściwego)

- 5.16.** Korespondencja z Komisją Europejską odnośnie do więcej niż jednego wniosku dla tego samego produktu leczniczego weterynaryjnego – nie dotyczy
- 5.17.** Projekty graficzne proponowanych opakowań lub próbek oznakowania opakowania, jeżeli dotyczy
- 5.18.** Wykaz proponowanych (własnych) nazw i podmiotów odpowiedzialnych w państwach członkowskich
- 5.19.** Wytwórca posiadający zezwolenie na wytwarzanie jest zobowiązany do użycia jako substancji wyjściowej wyłącznie substancji czynnej, która została wytworzona zgodnie z wymaganiami GMP i dlatego wymagane jest oświadczenie w tym zakresie od każdego wytwórcy posiadającego zezwolenie na wytwarzanie, który stosuje substancje czynną jako substancję wyjściową. W przypadku gdy miejsce zwalniania serii jest inne niż powyższe, należy przedstawić oświadczenie osoby wykwalifikowanej, odpowiedzialnej za zwolnienie serii, która to osoba przyjmuje całkowitą odpowiedzialność za poświadczenie każdej serii produktu leczniczego weterynaryjnego.

W wielu przypadkach wytwórca posiadający zezwolenie na wytwarzanie jest tylko jeden, i wtedy wymagane jest tylko jedno oświadczenie.

W przypadku, gdy występuje więcej niż jeden wytwórca posiadający zezwolenie na wytwarzanie, możliwe jest przedstawienie oświadczenia od jednej osoby wykwalifikowanej, pod warunkiem że:

- oświadczenie stwierdza jednoznacznie, że jest przedstawione w imieniu pozostałych osób wykwalifikowanych biorących udział w procesie wytwarzania,
- umowy dotyczące wytwarzania są oparte na uzgodnieniach technicznych zgodnie z zapisem w rozdziale Wytyczne GMP i osoba wykwalifikowana dostarczająca oświadczenie jest wymieniona w umowie jako osoba biorąca odpowiedzialność, że wytwórca substancji czynnej wytwarza substancję czynną zgodnie z wymaganiami GMP.

Uwaga: Porozumienia te są podstawą do podjęcia inspekcji przez odpowiednie władze.

Wnioskodawca powinien mieć na względzie, że osoba wykwalifikowana pozostaje w dyspozycji wytwórcy posiadającego zezwolenie na wytwarzanie znajdującego się na obszarze EOG (zgodnie z art. 41 (50) dyrektywy 2001/83(82)/WE). Deklaracje od osoby wykwalifikowanej zatrudnionej przez wytwórcę znajdującego się pozostałych państwach (włączając MRA) nie są akceptowalne.

Zgodnie z art. 50 a (1) dyrektywy 2001/82 proces wytwarzania obejmuje całościowe lub częściowe wytwarzanie, import, podział, pakowanie lub zmianę opakowania, włączając w to przepakowywanie, zmianę oznakowania przez dystrybutora.

- 5.20.** Szczegółowy opis systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych i, jeżeli właściwe, system oceny ryzyka stosowany przez podmiot odpowiedzialny.

Zastosowane terminy i skróty

1. **ChPLW** – Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego;
2. **CVMP** – Komitet do spraw Produktów Leczniczych Weterynaryjnych (The Committee for Medicinal Products for Veterinary Use);
3. **Dyrektywa 2001/82/WE** – Dyrektywa 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. WE L 311 z 28.11.2001, str. 1, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 3);
4. **EDQM** – European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare – Europejski Dyrektoriat ds. jakości leków i ochrony zdrowia;
5. **EMA** – Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency);
6. **EOG** – Europejski Obszar Gospodarczy;
7. **EudraGMP** – europejska baza dotycząca zezwoleń na wytwarzanie i zezwoleń na import produktów leczniczych oraz certyfikatów potwierdzających zgodność warunków wytwarzania z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP);
8. **GMP** – Dobra Praktyka Wytwarzania (Good Manufacturing Practice);
9. **Kod ATCvet** – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna według WHO (Światowa Organizacja Zdrowia);
10. **MRA** – Mutual Recognition Agreement – porozumienie o wzajemnym uznawaniu inspekcji pomiędzy Wspólnotą a Australią, Japonią, Kanadą, Nową Zelandią, Szwajcarią;
11. **NtA** – Wytyczne dla wnioskodawców w UE (Notice to Applicants);
12. **OMCL** – Official Medicines Control Laboratory- kontrola seryjna wstępna ;
13. **Państwo Członkowskie** – państwo członkowskie Unii Europejskiej lub państwo członkowskie Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strona umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
14. **Procedura Centralna dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego w państwach Europejskiego Obszaru Gospodarczego** (o której mowa w art. 3 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 726/2004 z 31 marca 2004 r.);
15. **PSUR** – Periodic Safety Updated Report – raport okresowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych;
16. **Standarm Terms** – wydawnictwo przygotowane przez Komisję Farmakopei Europejskiej działającą w ramach EDQM zawierające nazewnictwo postaci farmaceutycznych, dróg podania i opakowań produktów leczniczych;
17. **TSE** – zakaźne encefalopatie gąbczaste (Transmissible spongiform encephalopathies);
18. **USTAWA** – ustawa z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.);
19. **Wspólnota** – obszar Europejskiego Obszaru Gospodarczego.

WZÓR

**WNIOSEK O WYDANIE POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
PRODUKTU LECZNICZEGO HOMEOPATYCZNEGO**

Numer wniosku:

Data złożenia wniosku:

Podpis i pieczęć pracownika:

Wzór wniosku składanego w kraju członkowskim Unii Europejskiej (z uwzględnieniem Islandii, Księstwa Lichtenstein oraz Norwegii) o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ludzkiego produktu leczniczego homeopatycznego jest przeznaczony do ubiegania się o wydanie pozwolenia w ramach procedury narodowej, zdecentralizowanej lub wzajemnego uznania.

Wymagane jest złożenie oddzielnego wniosku dla każdej postaci farmaceutycznej. Możliwe jest wymaganie złożenia oddzielnego wniosku dla każdego stopnia rozcieńczenia, jeśli tak stanowi prawo narodowe.

OŚWIADCZENIE I PODPIS

Nazwa (własna) produktu leczniczego homeopatycznego:

Postać farmaceutyczna:

Roztwór macierzysty i stopień rozcieńczenia:

Podmiot odpowiedzialny:

Osoba upoważniona przez podmiot odpowiedzialny do kontaktu*:

Niniejszym oświadczam, że dokumentacja zawiera wszystkie istniejące dane dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego, zgodnie ze stosownymi wymaganiami.

Niniejszym oświadczam, że opłata za złożenie wniosku została wniesiona zgodnie z przepisami ustawy oraz odpowiednich aktów wykonawczych**.

W imieniu podmiotu odpowiedzialnego

(podpis)

(imię i nazwisko)*

(stanowisko)

(miejsowość)

(data)

* Należy dołączyć pełnomocnictwo do występowania w imieniu podmiotu odpowiedzialnego (załącznik 4.4.).

** Potwierdzenie wniesienia opłaty należy dołączyć jako załącznik 4.1.

1. Rodzaj wniosku

Uwaga: Należy wypełnić odpowiednie punkty.

1.1. Procedura której dotyczy wniosek:

1.1.1. PROCEDURA CENTRALNA (zgodnie z rozporządzeniem (WE) Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającym wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków; Dz. Urz. UE L 136 z 30.04.2004 r., str. 1, Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 34, str. 229)

NIE DOTYCZY

1.1.2. PROCEDURA WZAJEMNEGO UZNANIA (zgodnie z art. 19 ust. 1 ustawy / art. 28(2) dyrektywy 2001/83/WE)

Państwo referencyjne:

Data dopuszczenia do obrotu: (rrrr-mm-dd):

Nr pozwolenia:

(należy dołączyć kopię pozwolenia – patrz punkt 3.2.)

Nr procedury:

Pierwsze zastosowanie

Należy zaznaczyć zainteresowane państwo członkowskie, którego dotyczy:

AT	BE	CY	CZ	DE	DK	EE	EL
ES	FI	FR	HU	IE	IS	IT	LI
LT	LU	LV	MT	NL	NO	PL	PT
SE	SI	SK	UK				

Proponowana data wspólnego przedłużenia okresu ważności pozwolenia:

Należy wskazać, czy wnioskuje się o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych w odniesieniu do daty pierwszej rejestracji substancji czynnej:

Powtórne zastosowanie po raz pierwszy (należy wypełnić także punkt 3.2.)

Należy zaznaczyć zainteresowane państwo członkowskie, którego dotyczy:

W przypadku kolejnych procedur, należy skopiować poniższe pola:

AT	BE	CY	CZ	DE	DK	EE	EL
ES	FI	FR	HU	IE	IS	IT	LI
LT	LU	LV	MT	NL	NO	PL	PT
SE	SI	SK	UK				

Uzgodniona data wspólnego przedłużenia okresu ważności pozwolenia:

1.1.3. PROCEDURA ZDECENTRALIZOWNA (zgodnie z art. 18 a ustawy / art. 28(3) dyrektywy 2001/83/WE)

Państwo referencyjne:

Nr procedury:

Należy zaznaczyć zainteresowane państwo członkowskie, którego dotyczy:

AT	BE	CY	CZ	DE	DK	EE	EL
ES	FI	FR	HU	IE	IS	IT	LI
LT	LU	LV	MT	NL	NO	PL	PT
SE	SI	SK	UK				

Należy wskazać, czy wnioskuje się o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych w odniesieniu do daty pierwszej rejestracji substancji czynnej:

1.1.4. PROCEDURA NARODOWA:

Państwo członkowskie:

Nr wniosku, jeżeli znany:

Należy wskazać, czy wnioskowano o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych w związku z datą pierwszej rejestracji substancji czynnej:

1.2. CZY WNIOSK DOTYCZY ZMIANY W POZWOLENIU WYMAGAJĄCEJ ZŁOŻENIA WNIOSKU O DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO HOMEOPATYCZNEGO (zgodnie z przepisami wykonawczymi do ustawy / rozporządzeniem Komisji (WE) Nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r.

dotyczącym badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 334 z 12.12.2008 r., str. 7).

NIE (należy wypełnić tylko punkt 1.3.)

TAK (należy wypełnić punkty poniżej oraz punkt 1.3.)

Należy podać:

- Zmiana o charakterze jakościowym substancji czynnej nieokreślonej jako nowa substancja czynna:
 - zastąpienie inną solą/estrem, kompleksem/pochodną (ta sama część czynna cząsteczki)
 - zastąpienie innym izomerem, mieszaniną izomerów, mieszaniny – pojedynczym izomerem
 - zastąpienie substancji biologicznej lub produktu biotechnologicznego
 - zmiana rozpuszczalnika ekstrahującego lub wskaźnika ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (Drug Extract Ratio DER), jeżeli skuteczność/ bezpieczeństwo nie różnią się w istotny sposób
- Zmiana biodostępności
- Zmiana farmakokinetyki
- Zmiana lub dodanie nowej mocy / stopnia rozcieńczenia
- Zmiana lub dodanie nowej postaci farmaceutycznej
- Zmiana lub dodanie nowej drogi podania

Uwaga: Składającym wniosek jest podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Niniejszą część należy wypełnić bez uszczerbku dla przepisów art. 8 ust. 1, art. 8 ust. 1b i 1c, art. 10 ust. 1 i 2 art. 15 ust. 1, art. 16 ust. 1, art. 16 ust. 3, art. 16 ust. 5, art. 23 ust. 2 oraz art. 34 ustawy / art. 8(3), 10.1, 10a, 10b, 10c i 21 dyrektywy 2001/83/WE

• Dane dotyczące istniejącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w państwie członkowskim, w którym składany jest wniosek:

- Podmiot odpowiedzialny:
- Nazwa, stopień rozcieńczenia, postać farmaceutyczna:
- Nr pozwolenia / pozwoleń:

1.3. NINIEJSZY WNIOSEK JEST SKŁADANY ZGODNIE Z NASTĘPUJĄCYMI PRZEPISAMI USTAWY / DYREKTYWY 2001/83/WE

Uwaga: Niniejszy punkt należy wypełnić dla każdego wniosku, w tym wniosku, o którym mowa w punkcie 1.3.

- 1.3.1. Art. 21 ustawy / art. 14 dyrektywy 2001/83/WE**
(uproszczona procedura rejestracyjna)

- 1.3.2. Art. 17 ust. 2 / art. 16(1) dyrektywy 2001/83/WE**
(procedura rejestracyjna)

- 1.3.2.1.** Wniosek zawierający dane administracyjne, dokumentację dotyczącą jakości, niekliniczną i kliniczną – (przepis art. 10 ust. 1 i 2 ustawy / art. 8 (3) dyrektywy 2001/83/WE)
- 1.3.2.2.** Wniosek odnoszący się do ugruntowanego zastosowania medycznego substancji czynnej produktu leczniczego (przepis art. 10 (a) dyrektywy 2001/83/WE)
- 1.3.2.3.** Wniosek odnoszący się do produktu leczniczego zawierającego mieszaninę znanych substancji czynnych w niestosowanym dotychczas składzie (przepis art. 10 (b) dyrektywy 2001/83/WE)
- 1.3.2.4.** Wniosek oparty na zgodzie innego podmiotu na wykorzystanie dokumentacji (przepis art. 10 (c) dyrektywy 2001/83/WE)

1.3.3. Art. 16(2) dyrektywy 2001/83/WE (szczególne przepisy narodowe)

1.4. Dane administracyjne/Wymagana dokumentacja

Uproszczona procedura rejestracyjna

Część dokumentacji	Dane przedstawione w dokumentacji dołączonej do wniosku lub w dokumentacji wytwórcy substancji czynnej
Moduł 1	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Zezwolenie na wytwarzanie produktu leczniczego homeopatycznego	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Proponowany tekst ulotki dla pacjenta, oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego oraz projekt graficzny, w języku polskim	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Moduł 2	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Moduł 3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Moduł 4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Uzasadnienie stosowania produktu leczniczego jako produktu leczniczego homeopatycznego	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Procedura rejestracyjna

Część dokumentacji	Dane przedstawione w dokumentacji dołączonej do wniosku lub w dokumentacji wytwórcy substancji czynnej
Moduł 1	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Zezwolenie na wytwarzanie produktu leczniczego	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

homeopatycznego	
Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego w języku polskim	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Ulotka dla pacjenta w języku polskim	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Proponowany tekst ulotki dla pacjenta, oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego oraz projekt graficzny, w języku polskim	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Moduł 2	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Moduł 3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Moduł 4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Moduł 5 ^{*)**}	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

* Uzasadnienie stosowania produktu leczniczego jako produktu leczniczego homeopatycznego powinno być zamieszczone w module 5.

** Moduł 5 może nie być wymagany dla procedury według art. 16(2) dyrektywy 2001/83/WE (szczególnie przepisy narodowe). Uzasadnienie stosowania produktu leczniczego jako produktu leczniczego homeopatycznego powinno być przedstawione zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem.

2. Dane szczegółowe

2.1. Nazwa

2.1.1. Nazwa produktu leczniczego homeopatycznego

Jeżeli w ramach procedury wzajemnego uznania proponuje się inne nazwy w poszczególnych państwach członkowskich, należy je wymienić w załączniku 4.18.

2.1.2. Nazwa roztworu macierzystego i stopnia rozcieńczenia produktu leczniczego homeopatycznego.¹

¹ W przypadku nazw botanicznych należy kierować się następującą kolejnością: nazwa naukowa według Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Narodowej, w przypadku braku monografii - nazwa naukowa łacinie języku łacińskim (botaniczna nazwa naukowa) poprzedzająca nazwę homeopatyczną.

2.2. Postać farmaceutyczna, droga podania, wielkości opakowań bezpośrednich i zewnętrznych.

2.2.1. Postać farmaceutyczna (należy użyć terminologii zgodnej z wydawnictwem Standard Terms EDQM).

2.2.2. Droga podania (należy użyć terminologii zgodnej z wydawnictwem Standard Terms Farmakopei Europejskiej):

2.2.3. Opakowanie bezpośrednio, system jego zamknięcia i urządzenie służące do podania produktu leczniczego homeopatycznego, w tym opis materiału, z którego jest wykonane (należy użyć terminologii zgodnej z wydawnictwem Standard Terms Farmakopei Europejskiej).

Dla każdego rodzaju opakowania należy podać:

2.2.3.1. Wielkość opakowania:

Uwaga: W przypadku procedury wzajemnego uznania należy wskazać wszystkie wielkości opakowania zatwierdzone przez państwo referencyjne.

2.2.3.2. Proponowany okres ważności:

2.2.3.3. Proponowany okres ważności po pierwszym otwarciu:

2.2.3.4. Proponowany okres ważności po rekonstytucji lub rozcieńczeniu:

2.2.3.5. Proponowane warunki przechowywania:

2.2.3.6. Proponowane warunki przechowywania po pierwszym otwarciu:

Należy dołączyć wykaz proponowanych opakowań w formie graficznego wzoru lub próbek, jeżeli dotyczy (załącznik 4.17.).

2.3. Kategoria dostępności

2.3.1. Proponowana kategoria dostępności:

(klasyfikacja zgodnie z art. 23a ust. 1 ustawy)

produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp

produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza - OTC

2.3.2. Dotyczy produktów leczniczych wydawanych z przepisu lekarza:

wydawane z przepisu lekarza, zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe, określone w odrębnych przepisach - Rpw

wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania - Rpz

stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym - Lz

2.3.3. Dotyczy produktów wydawanych bez przepisu lekarza:

obrót detaliczny tylko w aptekach

obrót detaliczny w aptekach i poza aptekami

2.3.4. Działania promocyjne produktów wydawanych bez przepisu lekarza:

skierowane tylko do przedstawicieli zawodów medycznych

skierowane do wiadomości publicznej oraz przedstawicieli zawodów medycznych

2.4. Podmiot odpowiedzialny

2.4.1. Proponowany podmiot odpowiedzialny za wprowadzanie produktu leczniczego homeopatycznego do obrotu:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Należy dołączyć aktualny odpis z właściwego rejestru przedsiębiorców dla podmiotu odpowiedzialnego na terytorium Europejskiego Obszaru Gospodarczego (załącznik 4.3.)

2.4.2. Osoba upoważniona do występowania w imieniu podmiotu odpowiedzialnego w trakcie postępowania o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego homeopatycznego:

Imię i nazwisko:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Jeżeli jest to inna niż w punkcie 2.4.1 osoba, należy dołączyć pełnomocnictwo (załącznik 4.4)

2.4.3. Osoba upoważniona do kontaktów pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a właściwym organem po dopuszczeniu produktu do obrotu, jeżeli inna niż w punkcie 2.4.2.:

Imię i nazwisko:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Jeżeli jest to inna niż w punkcie 2.4.1 osoba, należy dołączyć pełnomocnictwo (załącznik 4.4)

2.4.4. Osoba odpowiedzialna za nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego homeopatycznego na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego

Imię i nazwisko:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel. (24-godzinny):

Nr faksu:

E-mail:

Należy dołączyć życiorys (załącznik 4.5.).

2.5. Wytwórcy

2.5.1. Wytwórca lub importer, u którego następuje zwolnienie serii na terytorium państwa członkowskiego, zgodnie z art. 38 i 48 ustawy / art. 40 i art. 51 dyrektywy 2001/83/WE (zgodnie z informacją zamieszczoną w ulotce oraz, jeżeli dotyczy, na opakowaniu lub załączniku II decyzji Komisji):

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel:

Nr faksu:

E-mail:

Nr zezwolenia na wytwarzanie:

Należy załączyć kopię zezwolenia na wytwarzanie (załącznik 4.6.).

Należy załączyć uzasadnienie, jeżeli proponuje się, by więcej niż jeden wytwórca był odpowiedzialny za zwolnienie serii (załącznik 4.7.).

2.5.1.1. Kontrola/badanie serii:

Ośrodek na terytorium państwa członkowskiego lub państwa będącego stroną porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji, w którym następuje kontrola/badanie serii (jeżeli inne niż w punkcie 2.5.1.):

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

2.5.2. Wytwórca produktu leczniczego homeopatycznego oraz miejsce wytwarzania:

(Uwaga: W tym miejsce wytwarzania każdego rozcieńczalnika/ rozpuszczalnika, jeżeli znajduje się w oddzielnym opakowaniu, ale stanowi składnik produktu leczniczego homeopatycznego, miejsca kontroli jakości / kontroli wewnątrz procesowej i importera):

Imię i nazwisko:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.

Nr faksu:

E-mail:

Krótki opis czynności podejmowanych przez wytwórcę w kolejnych etapach wytwarzania:

Należy załączyć schemat blokowy zawierający informacje na temat udziału poszczególnych wytwórców w procesie wytwarzania (załącznik 4.8.).

• Dotyczy miejsca wytwarzania na terytorium państwa członkowskiego:

- Nr zezwolenia na wytwarzanie

Należy załączyć zezwolenie na wytwarzanie zgodnie z wymaganiami art. 10 ust. 2a pkt 15 ustawy / art. 40 dyrektywy 2001/83/WE (załącznik 4.6.).

- Imię i nazwisko osoby wykwalifikowanej:

(jeżeli nie została wskazana w zezwoleniu na wytwarzanie)

• **Dotyczy miejsca wytwarzania poza terytorium państwa członkowskiego:**

- W przypadku państwa będącego stroną porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji lub innych wspólnotowych porozumień należy załączyć odpowiednik zezwolenia na wytwarzanie, o którym mowa w art. 10 ust. 2a pkt 15 ustawy / art. 8(k) dyrektywy 2001/83/WE (załącznik 4.6.)

- Czy miejsce wytwarzania było przedmiotem inspekcji w zakresie spełniania wymogów Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP), przeprowadzanej przez władze z terytorium Europejskiego Obszaru Gospodarczego lub państwa będącego stroną porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji lub innych wspólnotowych porozumień?

nie tak

Jeżeli tak, w załączniku 4.9. należy dla każdego miejsca wytwarzania załączyć oświadczenie organu inspekcji zawierające:

- datę ostatniej inspekcji w zakresie spełniania wymogów GMP
- nazwę organu inspekcji
- rodzaj inspekcji (przed-/porejestracyjna/specjalna/powtórna)
- kategorie produktów i czynności podlegające inspekcji
- wynik: zgodność z wymogami GMP:

nie tak

2.5.3. Wytwórca rozcińczeń i miejsce wytwarzania:

(Uwaga: Jeżeli inny niż wytwórca gotowego produktu leczniczego homeopatycznego):

Imię i nazwisko:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Krótki opis czynności podejmowanych przez wytwórcę w kolejnych etapach wytwarzania:

Należy załączyć schemat blokowy zawierający informacje na temat udziału poszczególnych wytwórców w procesie wytwarzania (załącznik 4.8.)

• **Dotyczy miejsca wytwarzania na terytorium państwa członkowskiego:**

- Nr zezwolenia na wytwarzanie

Należy załączyć zezwolenie na wytwarzanie zgodnie z wymaganiami art. 10 ust. 2a pkt 15 ustawy /art. 40 dyrektywy 2001/83/WE (załącznik 4.6.)

- Imię i nazwisko osoby wykwalifikowanej:
(jeżeli nie została wskazana w zezwoleniu na wytwarzanie)

• **Dotyczy miejsca wytwarzania poza terytorium państwa członkowskiego:**

-W przypadku państwa będącego stroną porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji lub innych wspólnotowych porozumień należy załączyć odpowiednik zezwolenia na wytwarzanie, o którym mowa w art. 10 ust. 2a pkt 15 ustawy / art. 8(k) dyrektywy 2001/83/WE (załącznik 4.6.)

- Czy miejsce wytwarzania było przedmiotem inspekcji w zakresie spełniania wymogów Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP), przeprowadzanej przez władze z terytorium Europejskiego Obszaru Gospodarczego lub państwa będącego stroną porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji lub innych wspólnotowych porozumień?

nie tak

Jeżeli tak, w załączniku 4.9. należy dla każdego miejsca wytwarzania załączyć oświadczenie organu inspekcji zawierające:

-datę ostatniej inspekcji w zakresie spełniania wymogów GMP,

-nazwę organu inspekcji,

-rodzaj inspekcji (przed-/porejestracyjna/specjalna/powtórna),

-kategorie produktów i czynności podlegające inspekcji,

-wynik: zgodność z wymogami GMP:

nie tak

2.5.4. Wytwórca homeopatycznego roztworu macierzystego:

Uwaga: Należy wskazać tylko końcowego wytwórcę.

Substancja:

Firma:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

• Czy dla roztworu macierzystego wydano certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską?

nie tak

Jeżeli tak:

- roztwór macierzysty:

- nazwa wytwórcy:

- nr referencyjny:

- data ostatniego uaktualnienia (*rrrr-mm-dd*):

Należy załączyć kopię w załączniku 4.10.

- Czy Active Substance Master File (ASMF) ma zastosowanie do referencyjnego/oryginalnego roztworu macierzystego?

nie tak

Jeżeli tak:

- roztwór macierzysty:
- nazwa wytwórcy:
- nr referencyjny EMEA/organu właściwego:
- data złożenia (rrrr-mm-dd):
- data ostatniej aktualizacji (rrrr-mm-dd):

Należy załączyć upoważnienie do wglądu do ASMF dla właściwego organu państwa członkowskiego, w którym składany jest wniosek (załącznik 4.10.).

Należy załączyć kopię pisemnego potwierdzenia wytwórcy substancji czynnej, która zobowiązuje się do informowania wnioskodawcy o zmianach w procesie wytwarzania lub specyfikacjach zgodnie z załącznikiem I dyrektywy 2001/83/WE (załącznik 4.11.).

W przypadku kiedy wytwórca roztworu macierzystego został poddany inspekcji przez władze państwa członkowskiego:

dla każdego miejsca wytwarzania należy w załączniku 4.9. podać następujące dane

- datę ostatniej inspekcji przez kraj EOG (rrrr-mm-dd),
- nazwę organu inspekcji,
- rodzaj inspekcji (przed/porejestracyjna/specjalna/powtórna),
- kategorie substancji i czynności podlegające inspekcji,
- wynik kontroli:

pozytywny negatywny

2.5.5. Wytwórca materiału wyjściowego:

Materiał wyjściowy:

Firma:

Adres:

Państwo:
Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

• Czy dla materiału wyjściowego wydano certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską:

nie tak

Jeżeli tak:

- materiał wyjściowy:

- nazwa wytwórcy/dostawcy:

- nr referencyjny:

- data ostatniego uaktualnienia (rrrr-mm-dd):

należy załączyć kopia w załączniku 4.10.

W przypadku kiedy wytwórca substancji czynnej został poddany inspekcji przez władze państwa członkowskiego:

dla każdego miejsca wytwarzania należy w załączniku 4.9. podać następujące dane:

- datę ostatniej inspekcji przez kraj EOG (rrrr-mm-dd),

- nazwę organu inspekcji,

- rodzaj inspekcji (przed-/porejestracyjna/specjalna/powtórna),

- kategorie substancji i czynności podlegające inspekcji,

-wynik kontroli:

pozytywny negatywny

2.6. Skład jakościowy i ilościowy

2.6.1. Skład jakościowy i ilościowy w zakresie homeopatycznej substancji czynnej oraz substancji pomocniczej:

Należy wskazać jednostkę, w jakiej podawane są dane ilościowe (np. 1 tabletki)

Należy wymienić osobno homeopatyczną substancję czynną oraz substancję pomocniczą:

Nazwa homeopatycznej substancji czynnej *	Ilość	Jednostka	Odniesienie/Monografia
---	-------	-----------	------------------------

itd.

Nazwa substancji pomocniczej** Ilość Jednostka Odniesienie/Monografia

itd.

*Uwaga: * Należy kierować się następującą kolejnością: nazwa naukowa w języku łacińskim według Farmakopei Europejskiej, Farmakopei Polskiej lub innej Farmakopei narodowej, w przypadku braku monografii - nazwa naukowa w języku łacińskim (botaniczna nazwa naukowa) poprzedzająca nazwę homeopatyczną.*

*** Należy podać tylko jedną nazwę każdej substancji kierując się następującą kolejnością: INN, Farmakopea Europejska, Farmakopea Polska, lub inna Farmakopea narodowa, nazwa potoczna, nazwa naukowa.*

2.6.2. Wykaz materiałów pochodzenia zwierzęcego lub ludzkiego wchodzących w skład lub użytych w procesie wytwarzania produktu leczniczego homeopatycznego

Brak

Nazwa	Funkcja HAS* EX R	Pochodzenia zwierzęcego podatny na TSE **	Innego pochodzenia zwierzęcego	Pochodzenia ludzkiego	Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską z zakresie TSE
1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Itđ.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* HAS = homeopatyczna substancja czynna, EX = substancja pomocnicza (w tym materiały wyjściowe użyte w procesie wytwarzania substancji czynnej/ pomocniczej),

R = odczynnik/podłoże (w tym użyte w procesie przygotowania macierzystych i produkcyjnych banków komórek)

** zgodnie z częścią 2 (zakres) Note for Guidance komitetu naukowego CPMP

Jeśli dostępny jest certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE zgodnie z Rezolucją AP/CSP (99) 4 Rady Europy (załącznik 4.12.)

3. INNE WNIOSKI O DOPUSZCZENIE DO OBROTU

3.1. W PRZYPADKU WNIOSKÓW ZŁOŻONYCH JEDYNIEM W RAMACH PROCEDURY NARODOWEJ, WZAJEMNEGO UZNANIA (MRP), ZDECENTRALIZOWANEJ (DCP) NALEŻY WYPEŁNIĆ PONIŻSZE DANE ZGODNIE Z ART. 10 UST. 2 PKT 11-13 I PKT 15 USTAWY / ART. 8(j)-(l) DYREKTYWY 2001/83/WE

3.1.1. Czy postępowanie o dopuszczenie do obrotu dotyczące tego samego* produktu leczniczego homeopatycznego jest w toku w innym państwie członkowskim?

tak nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 3.2.

3.1.2. Czy w innym państwie członkowskim wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego samego * produktu leczniczego homeopatycznego?

tak nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 3.2. oraz dołączyć kopię pozwolenia

Czy istnieją jakiegokolwiek różnice, wpływające na bezpieczeństwo lub skuteczność stosowania produktu, między niniejszym wnioskiem a wnioskami/pozwoleńiami dotyczącymi tego samego produktu złożonymi/uzyskanymi w innym państwie członkowskim (w przypadku wniosków składanych w procedurze narodowej, zastosowanie ma art. 18 ust. 1 i 2, art. 19 a i art. 19 c ustawy).

tak nie

Jeżeli tak, należy wskazać:

3.1.3. Czy w którymś z państw członkowskich odmówiono/zawieszono/cofnięto pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w stosunku do tego samego* produktu leczniczego homeopatycznego?

tak nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 3.2.

** Uwaga: „Ten sam produkt” oznacza produkt leczniczy, o którym mowa w art. 18 a ust. 8 albo 19 ust. 6 ustawy, dla którego wniosek został złożony przez podmiot odpowiedzialny, o którym mowa w art. 18 a ust. 7 albo 19 ust. 5 ustawy.*

3.2. Wnioski o dopuszczenie do obrotu tego samego produktu leczniczego homeopatycznego na terytorium państwa członkowskiego – zgodnie z art. 18a ust. 7 i 8 albo art. 19 ust 5 i 6 ustawy)

Dopuszczony do obrotu

Państwo członkowskie:

Data dopuszczenia do obrotu (*rrrr-mm-dd*):

Nazwa:

Nr pozwolenia:

Należy założyć pozwolenie (załącznik 4.13.)

Postępowanie w toku

Państwo:

Data złożenia wniosku (*rrrr-mm-dd*):

Odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Państwo:

Data odmowy (*rrrr-mm-dd*):

Wycofanie

Państwo:

Data wycofania (*rrrr-mm-dd*):

Nazwa:

Powód wycofania:

Wniosek o skrócenie okresu ważności pozwolenia

Państwo:

Data wycofania (*rrrr-mm-dd*):

Nr pozwolenia:

Powód wycofania:

Nazwa:

Zawieszenie/cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Państwo:

Data zawieszenia/cofnięcia (*rrrr-mm-dd*):

Powód zawieszenia/cofnięcia:

Nazwa:

3.3. W przypadku więcej niż jednego wniosku dotyczącego tego samego produktu leczniczego homeopatycznego:

Więcej niż jeden wniosek dla:

Nazwa innego produktu:

Data złożenia wniosku (*rrrr-mm-dd*):

Podmiot odpowiedzialny:

3.4. Wnioski dotyczące tego samego produktu leczniczego homeopatycznego złożone poza terytorium państwa członkowskiego (dotyczy produktu leczniczego o którym mowa w art. 18 a ust. 8 albo 19 ust. 6 ustawy złożony przez podmiot odpowiedzialny, o którym mowa w art. 18a ust. 7 albo 19 ust. 5 ustawy)

Dopuszczenie do obrotu

Państwo:

Data dopuszczenia do obrotu (*rrrr-mm-dd*):

Nazwa:

Postępowanie w toku

Państwo:

Data złożenia wniosku (*rrrr-mm-dd*):

Odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Państwo:

Data odmowy (*rrrr-mm-dd*):

Wycofanie (przez wnioskodawcę przed dopuszczeniem do obrotu)

Państwo:

Data wycofania (*rrrr-mm-dd*):

Proponowana nazwa:

Powód wycofania:

Wniosek o skrócenie okresu ważności pozwolenia

Państwo:

Data wycofania (*rrrr-mm-dd*):

Nr pozwolenia:

Powód wycofania:

Nazwa:

Zawieszenie/cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (przez organ właściwy)

Państwo:

Data zawieszenia/cofnięcia (*rrrr-mm-dd*):

Powód zawieszenia/cofnięcia:

Nazwa:

4. ZAŁĄCZNIKI (JEŻELI DOTYCZY)

4.1. Potwierdzenie wniesienia opłaty za złożenie wniosku

4.2. Zgoda podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie dokumentacji

4.3. Aktualny odpis z właściwego rejestru przedsiębiorców dla podmiotu odpowiedzialnego na terytorium Europejskiego Obszaru Gospodarczego

4.4. Pełnomocnictwo do komunikowania się w imieniu podmiotu odpowiedzialnego

4.5. Życiorys osoby odpowiedzialnej za nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

4.6. Zezwolenie na wytwarzanie zgodnie z art. 40 dyrektywy 2001/83/WE (lub odpowiednik, spoza państwa Europejskiego Obszaru Gospodarczego, gdzie ma zastosowanie porozumienie o wzajemnym uznawaniu inspekcji lub inne wspólnotowe porozumienia). Odniesienie do EudraGMP uważa się za wystarczające, jeżeli dotyczy

4.7. Uzasadnienie, w przypadku gdy więcej niż jeden wytwórca jest odpowiedzialny za zwolnienie serii w państwie Europejskiego Obszaru Gospodarczego

- 4.8.** Schemat blokowy zawierający informacje na temat udziału poszczególnych wytwórców/miejsc wytwarzania w procesie wytwarzania produktu leczniczego lub substancji czynnej (w tym miejsc wytwarzania zwalniających serie wytwarzane w krajach trzecich). *Uwaga: Wszystkie wymienione w dokumentacji miejsca wytwarzania oraz miejsca wytwarzania zwalniające serie muszą być identyczne pod względem nazwy, szczegółowego adresu oraz wykonywanych czynności*
- 4.9.** Oświadczenie (lub certyfikat w zakresie Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) wydany przez inspektorat państwa Europejskiego Obszaru Gospodarczego, jeżeli dotyczy) właściwych władz, które przeprowadziły inspekcję miejsc wytwarzania (wydane w ciągu ostatnich 3 lat)
- Odniesienie do EudraGMP uznaje się za wystarczające, jeżeli dotyczy. Jeżeli dotyczy – podsumowanie innej inspekcji w zakresie GMP przeprowadzone nie później niż w ciągu ostatnich 2 lat
- 4.10.** Upoważnienie (Letter of Access) do wglądu do Active Substance Master File(s) (Drug Master Files(s)) lub kopia Certyfikatu(ów) zgodności z Farmakopeą Europejską
- 4.11.** Kopia pisemnego oświadczenia wytwórcy substancji czynnej, że zobowiązuje się on do informowania wnioskodawcy w przypadku zmian w procesie wytwarzania lub specyfikacjach zgodnie z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE
- 4.12.** Certyfikat(y) zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE
- 4.13.** Kopia zezwolenia od właściwych władz na zamknięte użycie lub zamierzone uwolnienie GMO do środowiska
- 4.14.** Doradztwo naukowe udzielone przez CHMP
- 4.15.** Kopia pozwolenia(-eń) na dopuszczenie do obrotu na terytorium państwa Europejskiego Obszaru Gospodarczego (zgodnie z artykułem 8(j)-(L) dyrektywy 2001/83/WE) oraz na żądanie odpowiednik w państwach trzecich (wystarczająca jest kopia stron zawierających nr pozwolenia(-eń), daty(dat) dopuszczenia do obrotu oraz podpis organu właściwego)
- 4.16.** Korespondencja z Komisją Europejską dotycząca przypadku, gdy więcej niż jeden wniosek dotyczy tego samego produktu leczniczego homeopatycznego
- 4.17.** Wykaz proponowanych opakowań w formie graficznego wzoru lub próbek, jeżeli dotyczy
- 4.18.** Wykaz proponowanych nazw i podmiotów odpowiedzialnych w zainteresowanych państwach członkowskich
- 4.19.** Kopia certyfikatu wydanego przez EMEA dla Vaccine Antigen Master File (VAMF)
- 4.20.** Kopia certyfikatu wydanego przez EMEA dla Plasma Master File (PMF)
- 4.21.** Dla każdej z substancji czynnych należy dołączyć oświadczenie osoby wykwalifikowanej podmiotu posiadającego zezwolenie na wytwarzanie wymienionego w punkcie 2.5.1. oraz od osoby wykwalifikowanej każdego z podmiotów posiadających

zezwolenie na wytwarzanie (na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego) wymienionych w punkcie 2.5.2., u których substancja czynna jest stosowana jako materiał wyjściowy, że wytwórca(y) substancji czynnej(ych) wymieniony(mi) w punkcie 2.5.3. działa w zgodzie z wymogami Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) dla materiałów wyjściowych. Punkt ten nie dotyczy krwi i składników krwi

Zastosowane terminy i skróty

1. **ASMF** – Active Substance Master File;
2. **CHMP** – Komitet ds. Leków Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal products for Human Use);
3. **ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego;
4. **Dyrektywa 2001/83/WE** – dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. WE L 311 z 28.11.2001, str. 67; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 69);
5. **EDQM** – European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare – Europejski Dyrektoriat ds. jakości leków i ochrony zdrowia w Strasburgu;
6. **EMA** – Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency);
7. **GMP** – Dobra Praktyka Wytwarzania (Good Manufacturing Practice);
8. **Kod ATC** – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna według WHO (Światowa Organizacja Zdrowia);
9. **NtA** – Wytyczne dla wnioskodawców w UE (Notice to Applicants);
10. **Państwo Członkowskie** – państwo członkowskie Unii Europejskiej lub państwo członkowskie Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strona umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
11. **Procedura Centralna dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego w państwach Europejskiego Obszaru Gospodarczego** (o której mowa w art. 3 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 726/2004 z 31 marca 2004 r.);
12. **Standard Terms** – wydawnictwo przygotowane przez Komisję Farmakopei Europejskiej działającą w ramach EDQM zawierające nazewnictwo postaci farmaceutycznych, dróg podania i opakowań produktów leczniczych;
13. **Ustawa** – ustawa z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz.271, z późn. zm.);
14. **Wspólnota** – Obszar Europejskiego Obszaru Gospodarczego.

UZASADNIENIE

Niniejszy projekt rozporządzenia stanowi wykonanie upoważnienia ustawowego zawartego w art. 9 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą”.

Dotychczas, przedmiotowa materię regulowało rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 lutego 2010 r. w sprawie wzoru wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 36, poz. 202).

W związku z wejściem w życie ustawy z dnia ... o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. ...), która wdrożyła przepisy dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniającej – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 348 z 31.12.2010, str. 74), zwanej dalej „dyrektywą 2010/84/UE”, konieczne było wydanie nowego rozporządzenia, które określałoby wzory wniosków składanych w procedurze dopuszczania do obrotu produktów leczniczych, po zmianach wynikłych z ww. zmian ustawowych dotyczących obszaru monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii produktami leczniczymi.

Przywołana nowelizacja ustawy, w szczególności w zakresie art. 10, określającego elementy wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, jak również dokumenty dołączane do tego wniosku musiała zostać odzwierciedlona w niniejszym projekcie w odniesieniu do zniesienia obowiązku przekładania przez podmiot odpowiedzialny pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych i zastąpienia go wymogiem przedłożenia streszczenia tegoż opisu na etapie wnioskowania o dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, oraz dysponowania, do ewentualnego wglądu, pełnym opisem systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych w z góry określonej lokalizacji.

Zmiany wprowadzane przedmiotowym projektem uwzględniają również wymogi w zakresie przedkładania przez podmiot odpowiedzialny planu zarządzania ryzykiem, jak również informacji na temat ewentualnych przypadków odmów wydania pozwolenia dla danego produktu leczniczego w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub krajach trzecich wraz z ich uzasadnieniem.

Projekt nie zawiera przepisów technicznych w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039 i z 2004 r. Nr 65, poz. 597), nie podlega zatem procedurze notyfikacji.

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI (OSR)

1. Podmioty, na które oddziałuje projektowana regulacja

Zmiany wprowadzone przedmiotowym projektem dotyczyć będą przede wszystkim podmiotów odpowiedzialnych w odniesieniu do zakresu dokumentacji przedkładanej w procesie wnioskowania o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, oraz Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w odniesieniu do obowiązku oceny zmienionego zakresu tej dokumentacji.

2. Konsultacje społeczne

Przedmiotowy projekt zostanie skonsultowany z uczelniami medycznymi, samorządami zawodów medycznych oraz innymi organizacjami zrzeszającymi osoby wykonujące zawody medyczne, organizacjami zrzeszającymi przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego, a także ze zrzeszeniami pacjentów, w tym z następującymi podmiotami:

- 1) Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 2) Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Toruniu – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 3) Uniwersytetem Medycznym w Gdańsku – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 4) Śląskim Uniwersytetem Medycznym w Katowicach – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 5) Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 6) Uniwersytetem Medycznym w Łodzi – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 7) Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 8) Warszawskim Uniwersytetem Medycznym – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 9) Business Centre Club;
- 10) Federacją Pacjentów Polskich;
- 11) Federacją Związków Zawodowych Pracowników Ochrony Zdrowia i Pomocy Społecznej;
- 12) Federacją „Porozumienie Zielonogórskie”;

- 13) Forum Związków Zawodowych;
- 14) Izbą Gospodarczą „Farmacja Polska”;
- 15) Izbą Gospodarczą „Apteka Polska”;
- 16) Krajową Izbą Lekarsko-Weterynaryjną;
- 17) Krajowym Sekretariatem Ochrony Zdrowia NSZZ „Solidarność 80”;
- 18) Krajowym Związkiem Zawodowym Pracowników Medycznych Laboratoriów Diagnostycznych;
- 19) Pracodawcami RP;
- 20) Naczelną Izbą Aptekarską;
- 21) Naczelną Izbą Lekarską;
- 22) Naczelną Izbą Pielęgniarek i Położnych;
- 23) Krajową Izbą Diagnostów Laboratoryjnych;
- 24) Ogólnopolskim Porozumieniem Związków Zawodowych;
- 25) Ogólnopolską Izbą Gospodarczą POLMED;
- 26) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
- 27) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Pielęgniarek i Położnych;
- 28) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
- 29) Polską Konfederacją Pracodawców Prywatnych Lewiatan;
- 30) Polską Izbą Handlu;
- 31) Polską Izbą Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych POLFARMED;
- 32) Polską Izbą Zielarsko-Medyczną i Drogeryjną;
- 33) Polskim Stowarzyszeniem Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych;
- 34) Polskim Towarzystwem Medycyny Rodzinnej;
- 35) Polskim Związkiem Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego;
- 36) Polskim Związkiem Producentów Leków bez Recepty PASMI;
- 37) Polsko-Niemiecką Izbą Przemysłowo-Handlową;
- 38) Sekretariatem Ochrony Zdrowia Komisji Krajowej NSZZ „Solidarność”;
- 39) Stowarzyszeniem Farmaceutów Szpitalnych;
- 40) Stowarzyszeniem Importerów Równoległych Produktów Leczniczych;
- 41) Stowarzyszeniem na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce;
- 42) Stowarzyszeniem Magistrów i Techników Farmacji;
- 43) Związkiem Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych „INFARMA”;

- 44) Związkiem Pracodawców Branży Zoologicznej HOBBY FLORA ZOO;
- 45) Związkiem Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych;
- 46) Związkiem Pracodawców Ochrony Zdrowia „Wielkopolskie Porozumienie Zielonogórskie”;
- 47) Związkiem Zawodowym Techników Farmaceutycznych R.P.;
- 48) Związkiem Rzemiosła Polskiego.

Wyniki konsultacji zostaną omówione, w niniejszej ocenie, po ich zakończeniu.

Zgodnie z art. 5 ustawy z dnia 7 lipca 2005 r. o działalności lobbingskiej w procesie stanowienia prawa (Dz. U. Nr 169, poz. 1414, z późn. zm.), z chwilą przekazania niniejszego projektu do uzgodnień z członkami Rady Ministrów, zostanie on opublikowany w Biuletynie Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia oraz, zgodnie z uchwałą nr 49 Rady Ministrów z dnia 19 marca 2002 r. – Regulamin pracy Rady Ministrów (M.P. Nr 13, poz. 221, z późn. zm.), w Biuletynie Informacji Publicznej Rządowego Centrum Legislacji.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych, w tym na budżet państwa i budżety jednostek samorządu terytorialnego

Nie przewiduje się bezpośredniego wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na sektor finansów publicznych.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na proporcje i wielkość zatrudnienia.

5. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki, w tym na funkcjonowanie przedsiębiorstw

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na aspekty związane z konkurencyjnością gospodarki.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionalny

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie zmian legislacyjnych na sytuację i rozwój regionalny.

7. Wpływ regulacji na ochronę zdrowia i zmniejszenie ryzyka chorób

Nie przewiduje się bezpośredniego wpływu wejścia w życie przedmiotowego projektu na stan zdrowia społeczeństwa.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

**w sprawie szczegółowego sposobu przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku
o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego**

Na podstawie art. 10 ust. 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Dokumentację dołączaną do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, zwanego dalej „wnioskiem”, składa się w formacie Wspólnego Dokumentu Technicznego (Common Technical Document (CTD)), stanowiącego załącznik nr 1 do rozporządzenia.

§ 2. W przypadku, o którym mowa w art. 15 ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”, do wniosku dołącza się dokumentację wraz ze zgodą podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego na wykorzystanie do oceny przedstawionego wniosku wyników badań nieklinicznych i klinicznych zawartych w dokumentacji referencyjnego produktu leczniczego.

§ 3. W przypadkach, o których mowa w art. 15 oraz art. 31 ust. 2 pkt 3 ustawy, podmiot odpowiedzialny składa dodatkową dokumentację określoną zgodnie z załącznikiem nr 2 do rozporządzenia.

§ 4. W przypadku, o którym mowa w art. 16 ust. 1 ustawy, podmiot odpowiedzialny zastępuje lub uzupełnia wyniki badań nieklinicznych i klinicznych, przedstawiając szczegółowe odniesienia do danych zawartych w opublikowanym piśmiennictwie naukowym pod warunkiem, że substancja czynna ma ugruntowane zastosowanie medyczne oraz uznaną skuteczność i akceptowalny poziom bezpieczeństwa stosowania.

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 listopada 2011 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 248, poz. 1495 i Nr 284, poz. 1672).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817, z 2010r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679, z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r. poz. 1342 i poz. 1544.

§ 5. 1. W przypadku tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych dokumentację składa się zgodnie z załącznikiem nr 3 do rozporządzenia.

2. W przypadku produktów leczniczych homeopatycznych dokumentację, o której mowa w art. 10 ust. 2 pkt 1, 2 i pkt 4 lit. a oraz w art. 21 ust. 3 pkt 1–3a ustawy, składa się zgodnie z załącznikiem nr 4 do rozporządzenia.

§ 6. 1. Ilekroć w rozporządzeniu jest mowa o nowej substancji czynnej pochodzenia chemicznego, biologicznego lub radiofarmaceutycznego, rozumie się przez to:

- 1) substancję chemiczną, biologiczną lub radiofarmaceutyczną niedopuszczoną wcześniej do obrotu w produktach leczniczych na terytorium państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub
- 2) izomer, mieszaninę izomerów, kompleks, pochodną lub sól substancji chemicznej dopuszczonej uprzednio na terytorium państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, których bezpieczeństwo i skuteczność różnią się w istotny sposób od substancji dopuszczonej już w jakimkolwiek produkcie leczniczym, lub
- 3) biologiczną substancję czynną dopuszczoną wcześniej do obrotu w produktach leczniczych na terytorium państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, różniącą się budową cząsteczki, materiałem wyjściowym, procesem wytwarzania, lub
- 4) substancję radiofarmaceutyczną, która jest radionuklidem lub ligandem bądź cząsteczką związaną z radionuklidem za pomocą nowego sposobu wiązania, niedopuszczoną wcześniej do obrotu w produktach leczniczych na terytorium państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

2. Nową substancją czynną pochodzenia chemicznego, biologicznego lub radiofarmaceutycznego w rozumieniu rozporządzenia nie jest substancja, która zawiera tę samą część czynną cząsteczki i nie różni się skutecznością oraz bezpieczeństwem stosowania od substancji dopuszczonej na terytorium państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

§ 7. Do postępowań w sprawach indywidualnych, rozstrzyganych na podstawie ustawy, w zakresie regulowanym niniejszym rozporządzeniem, wszczętych, a niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia stosuje się przepisy dotychczasowe.

§ 8. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2010 r. w sprawie sposobu przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

§ 9. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

MINISTER ZDROWIA

Szczegółowy sposób przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych

Wspólny Dokument Techniczny

Common Technical Document (CTD)

Przedstawienie dokumentacji dołączanej do wniosku

Wspólny Dokument Techniczny (CTD) dzieli się na pięć modułów. Zawartość modułu 1 została określona przez Komisję Europejską we współpracy z odpowiednimi władzami państw członkowskich, Europejską Agencją Leków oraz zainteresowanymi stronami. Moduły 2, 3, 4 i 5 są takie same dla wszystkich regionów ICH.

Informacje dotyczące spraw administracyjnych, regionalnych czy narodowych są zawarte w module 1. Moduł ten zawiera szczegółowe wymagania w zakresie danych administracyjnych (np. formularz wniosku, proponowaną Charakterystykę Produktu Leczniczego, oznakowanie opakowania, ulotkę).

Moduł 2 zawiera szczegółowe podsumowania (podsumowanie jakości, przegląd/streszczenia danych nieklinicznych oraz przegląd/podsumowania danych klinicznych), które muszą być sporządzone przez osoby o odpowiednich kwalifikacjach i doświadczeniu (ekspertów). Pomimo, iż pojęcie "Raport eksperta" powinno być utrzymane ze względów prawnych, jego treść powinna być zamieszczona w następujących dokumentach: ogólnym podsumowaniu jakości, przeglądzie/streszczeniach danych nieklinicznych oraz przeglądzie/podsumowaniach danych klinicznych. Poprzednie "Raporty eksperta" zostały zastąpione modułem 2. Eksperci muszą podpisać i dołączyć w specjalnej części modułu 1 (1.4.) krótką informację na temat swojego wykształcenia i wiedzy w danej dziedzinie.

Dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna jest zawarta w module 3. Informacje te muszą mieć strukturę opisaną w wytycznej M4Q (M4Q (R1): Jakość, moduł 2: Ogólne podsumowanie jakości (QOS), moduł 3: Jakość. Część dokumentacji odnoszącą się do danych chemicznych i farmaceutycznych, łącznie z danymi dla produktów biologicznych/biotechnologicznych.

Dokumentacja dotycząca badań toksykologicznych i farmakologicznych przeprowadzonych dla substancji czynnej oraz dla produktu leczniczego jest zawarta w streszczeniach danych nieklinicznych (zamieszczonych w module 2) oraz w sprawozdaniach z badań nieklinicznych (zamieszczonych w module 4). Sprawozdania te należy przedstawić w kolejności opisanej w wytycznej M4S (M4S (R2): Bezpieczeństwo, streszczenia danych nieklinicznych oraz struktura modułu 4 część niekliniczna dokumentacji.

Dokumentacja dotycząca badań klinicznych przeprowadzonych dla produktu leczniczego jest zawarta w podsumowaniach klinicznych (zamieszczonych w module 2) oraz w sprawozdaniach z badań klinicznych (zamieszczonych w module 5). Sprawozdania te powinny być przedstawione w kolejności opisanej w wytycznej M4E (M4E (R1)): Skuteczność moduł 2: przegląd kliniczny i podsumowania danych klinicznych, moduł 5 sprawozdania z badań klinicznych, część kliniczna dokumentacji.

(<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>)

Układ CTD

Moduł 1 Regionalne informacje administracyjne 1.0.	Nie wchodzi w skład CTD.	
Moduł 2	CTD Spis treści 2.1.	CTD
	CTD Wstęp 2.2.	

	Ogólne podsumowanie jakości (QOS) 2.3.	Przegląd niekliniczny 2.4.	Przegląd kliniczny 2.5.	
		Streszczenia danych nieklinicznych 2.6	Podsumowania kliniczne 2.7.	
Moduł 3 Jakość 3.0.	Moduł 4 Sprawozdania z badań nieklinicznych 4.0.	Moduł 5 Sprawozdania z badań klinicznych 5.0.		

Przygotowanie i struktura Wspólnego Dokumentu Technicznego (CTD)

W całym Wspólnym Dokumencie Technicznym (CTD) informacje powinny być przedstawione w sposób jednoznaczny i przejrzysty, co ułatwia ocenę podstawowych danych i pomaga oceniającemu szybko zorientować się w zawartości dokumentacji. Tekst i tabele powinny być umieszczone z zachowaniem marginesów, co pozwala na druk w formacie A4. Margines po lewej stronie powinien być wystarczająco szeroki, aby można było dokument połączyć w całość. Czcionka tekstu i tabel powinna być wystarczająco duża i czytelna, aby dokument można było łatwo przeczytać, również po skopiowaniu. Zaleca się użycie czcionki Times New Roman o rozmiarze 12 dla tekstu opisowego. Akronimy i skróty powinny być wyjaśniane przy ich pierwszym użyciu w każdym z modułów.

Paginacja i podział

Każdy dokument powinien zostać przygotowany zgodnie z wytyczną CHMP /ICH/2887/99 - struktura CTD - wersja 1.

Informacje dotyczące narodowych wymagań administracyjnych

Adresy organów narodowych, wymagana liczba kopii modułów dokumentacji oraz inne informacje zostały podane przez Komisję Europejską w NTA, tom 2A, rozdział 7.

(http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/a/ctd-chap7_2006-03.pdf)

Wskazówki dotyczące różnych rodzajów wniosków

Wspólny Dokument Techniczny (CTD) dotyczy wszystkich kategorii produktów leczniczych (w tym produktów radiofarmaceutycznych, nowych substancji czynnych, szczepionek, produktów leczniczych roślinnych) oraz wszystkich rodzajów wniosków (pełne, skrócone, dotyczące produktów biologicznych itp.), chociaż mogą być konieczne pewne zmiany dostosowujące w przypadku określonych rodzajów wniosków, odpowiednich dla określonych rodzajów produktów.

CTD nie został opracowany w celu określenia, jakie badania są wymagane, aby produkt uzyskał dopuszczenie do obrotu, lecz by przedstawić właściwą organizację informacji zamieszczanych w dokumentacji. Jeżeli informacje, które należy zamieścić pod danym nagłówkiem, nie są dostępne lub nie są wymagane, to w tym punkcie powinna znaleźć się uwaga "nie dotyczy" lub "nieistotne", przy zachowaniu tytułu i numeru punktu, a w razie potrzeby w podsumowaniu jakości, przeglądzie nieklinicznym oraz przeglądzie klinicznym należy zamieścić uzasadnienie braku badania.

Podmioty odpowiedzialne powinny pamiętać, że w przypadku wniosków dotyczących produktów zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, wniosków dotyczących odpowiedników referencyjnych produktów leczniczych, wniosków dla podobnych biologicznych produktów leczniczych, zgodnie z art. 15 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, wniosków dla produktów, o których mowa w art. 15 ust. 4 tej ustawy, oraz wniosków dotyczących zmiany w pozwoleniu wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu przeglądu/streszczenia danych nieklinicznych/podsumowania kliniczne powinny koncentrować się na kwestiach dotyczących podstawy wniosku. Podmioty odpowiedzialne powinny również zapoznać się z rozdziałem 1 NTA, tom 2A - Dopuszczanie do obrotu produktów leczniczych.

Dla wniosków dotyczących produktów będących odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych, produktów, o których mowa w art. 15 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, i wniosków dla produktów, o których mowa w art. 15 ust. 4 tej ustawy, oraz wniosków

dotyczących zmiany w pozwoleniu wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu akceptowane są odniesienia do dokumentacji w dotychczasowym formacie NTA. Zmiana formatu wcześniej ocenionej i zatwierdzonej dokumentacji na format CTD nie jest konieczna.

1. Wniosek odnoszący się do produktu zawierającego substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym

W przypadku wniosków, dla których podstawą jest art. 16 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (art. 10 lit. a dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne rozdz. 13, t. 27, str. 69, z późn. zm.), zwanej dalej „dyrektywą 2001/83/WE”), przeglądy/streszczenia danych nieklinicznych/podsumowania kliniczne powinny wykazywać, że substancja czynna lub substancje czynne produktu leczniczego, ma lub mają ugruntowane zastosowanie medyczne oraz akceptowalny poziom bezpieczeństwa lub uznaną skuteczność, zgodnie z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE.

Podsumowania kliniczne i streszczenia danych nieklinicznych w module 2 należy przedstawiać w formie tabelarycznej. Tabele nie są wymagane dla znanych od dawna substancji czynnych, jednak należy podać odpowiednie uzasadnienie. Przeglądy danych należy dołączyć.

2. Wniosek oparty na zgodzie innego podmiotu odpowiedzialnego, zgodnie z art. 16 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, wniosek odnoszący się do odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego zgodnie z art. 15 ust. 1 tej ustawy, wniosek odnoszący się do produktu niespełniającego wymagań dla odpowiednika produktu leczniczego referencyjnego zgodnie z art. 15 ust 4 tej ustawy lub wniosek odnoszący się do podobnego biologicznego produktu leczniczego zgodnie z art. 15 ust. 5 tej ustawy

2a. Zgoda podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

W przypadku wniosków, dla których podstawą jest art. 16 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (art. 10 lit. a dyrektywy 2001/83/WE), można się powoływać na raporty ekspertów lub przeglądy/streszczenia danych nieklinicznych/podsumowania kliniczne pochodzące od podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pierwotne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

2b. Wniosek dotyczący odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego, wniosek odnoszący się do produktu niespełniającego wymagań dla odpowiednika produktu leczniczego referencyjnego lub wniosek odnoszący się do podobnego biologicznego produktu leczniczego

W przypadku wniosków, dla których podstawą jest art. 15 ust. 1, ust. 4 i ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (art. 10 ust. 1, 3 i 4 dyrektywy 2001/83/WE), moduł 2 musi zawierać podsumowanie jakości, przegląd danych nieklinicznych oraz przegląd danych klinicznych. Można również dołączyć streszczenia danych nieklinicznych i podsumowania kliniczne, lecz są one obowiązkowe jedynie wtedy, gdy dokumentacja zawiera nowe dodatkowe sprawozdania z badań.

3. Wnioski o zmianę zgodnie z rozporządzeniem Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 334 z 12.12.2008 r., str. 7, zwanym dalej "rozporządzeniem 1234/2008/WE") oraz art. 31 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne

Wszystkie wnioski o zmianę muszą być składane w formacie CTD. Jednak odniesienia do dokumentacji w dotychczasowym formacie Nta będą akceptowane ze względu na identyczną treść. Niezbędne są jasne odniesienia do wszelkiej dokumentacji w dotychczasowym formacie. Na przykład:

- wszelkie nowe dane (zarówno dodatkowe, jak i zmodyfikowane) uzasadniające wprowadzenie zmiany muszą być przedstawiane w formacie CTD,
- jeżeli konieczne będzie dostarczenie danych, które nie uległy zmianie, np. wytyczne dla zmiany typu I mogą zawierać wymóg dostarczenia kopii zatwierdzonej specyfikacji, to podmiot odpowiedzialny powinien dostosować specyfikację do nowego formatu CTD; podmiot odpowiedzialny musi również złożyć deklarację, że treść przeformatowanych dokumentów nie uległa zmianie; wówczas w każdym następnym wniosku o zmianę będzie można wykorzystać zaktualizowane specyfikacje (w formacie CTD).

Jeżeli jest wymagane odniesienie do wcześniej zatwierdzonych danych, odniesienie to może być zrobione do odpowiedniej dokumentacji w dotychczasowym formacie (część i rozdział). Jednak jeżeli podmiot odpowiedzialny woli skorzystać z możliwości i przedstawić (niezmienione) dane w nowym formacie CTD, to będzie to również akceptowane, ponieważ ułatwi rozpatrywanie przyszłych zmian. Podmiot odpowiedzialny musi również złożyć deklarację, że treść dokumentów w nowym formacie nie uległa zmianie.

Wnioski o zmianę typu IA/IB oraz dokumentacja uzasadniająca wprowadzenie zmiany powinny być, jeżeli dotyczy, przygotowane w sposób przedstawiony poniżej.

Jeżeli do wniosku jest załączane pismo przewodnie, należy je zamieścić w module 1, 1.0. Pismo przewodnie.

Lista warunków (checklist), które muszą być spełnione, oraz dokumentacji, która musi być złożona, tj. fragment odpowiedniej strony z wytycznej the Guideline on Dossier Requirements for Type IA and IB notifications, powinna być umieszczona w rozdziale 1.2. Formularz wniosku, bezpośrednio za formularzem wniosku.

(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm>)

Dokumenty powinny być przypisane, gdzie tylko to możliwe, do odpowiedniego rozdziału CTD, głównie w obrębie modułu 3 Jakość i 1.3.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego, oznakowanie opakowania i ulotka. Dotyczy to również zastąpionych części i informacji dodatkowych.

W przypadku gdy dokumenty nie mogą być przypisane do określonej lokalizacji zdefiniowanej w CTD, należy je włączyć do rozdziału 1.2. Formularz wniosku. Mogą to być deklaracje, certyfikaty, uzasadnienia itp. Jeżeli to możliwe, należy je ułożyć w taki sam sposób jak załączniki do formularza wniosku dla nowych produktów (załączniki 1 do 22). Jeżeli dokumentów tych nie można przypisać do żadnego z załączników, należy umieścić je po tych załącznikach. Nie należy wykorzystywać rozdziału "Dodatkowe dane" w module 1. Należy w nim umieszczać wyłącznie informacje charakterystyczne dla danego kraju, określone w tabeli 3.2, rozdział 7, Informacje ogólne, Wytyczne dla wnioskodawców (Notice to Applicants).

Dokumenty powinny być oddzielone przekładkami (dotyczy dokumentów składanych w formie papierowej) lub stanowić osobne pliki zgodnie z wytycznymi e-CTD.

Wnioski o zmianę typu II i dokumentacja uzasadniająca wprowadzenie zmiany powinny być, jeżeli dotyczy, przygotowane w następujący sposób (nie jest to pełna lista; jej zawartość zależy od zakresu zmiany i wymaganych danych):

Moduł 1

- 1.0. Pismo przewodnie
 - 1.1. Szczegółowy spis treści
 - 1.2. Formularz wniosku
 - 1.3. Informacja o produkcie
 - 1.3.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego, oznakowanie opakowania, ulotka (jeżeli dotyczy)
 - 1.3.4. Raport z badania czytelności ulotki (konsultacja z docelową grupą pacjentów) np. w przypadku istotnych zmian
 - 1.3.6. Zapis w systemie Braille'a (jeżeli jest wprowadzany dla dopuszczonego do obrotu produktu leczniczego jako część zmiany)
 - 1.4. Informacje dotyczące ekspertów:

Należy złożyć oświadczenia z podpisami właściwych ekspertów, którzy sporządzili przegląd danych/podsumowanie zamieszczone w module 2.

W przypadku gdy podmiot odpowiedzialny ma zamiar odróżnić dane oświadczenie od innych złożonych wcześniej, u góry oświadczenia można wpisać Numer Procedury Zmiany RMS/EMA.

1.5. Szczegółowe wymagania dla różnego rodzaju wniosków

1.5.3. (Przedłużony) okres wyłączności danych w rozumieniu art. 23a ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne

W przypadku gdy w czasie składania wniosku wnioskodawca ubiega się o roczny okres wyłączności danych na nowe wskazanie terapeutyczne, należy złożyć dokument uzasadniający fakt, że wniosek dotyczy "nowego wskazania terapeutycznego, które ma przynieść istotne korzyści kliniczne", lub informujący o przeprowadzeniu istotnych badań klinicznych lub przedklinicznych.

Sprawozdania z badań i odniesienia do literatury fachowej należy umieścić w odpowiednich modułach dokumentacji i odpowiednio do nich nawiązać.

1.6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego (np. w przypadku nowego wskazania terapeutycznego, które spowodowałoby znacznie większy zakres stosowania).

1.7. Wyłączność rynkowa sierocych produktów leczniczych (w przypadku gdy wskazanie, o które występuje podmiot odpowiedzialny, jest takie samo jak dla wcześniej zatwierdzonego sierociego produktu leczniczego).

1.8.1. Streszczenie opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, jeżeli nastąpiły w nim zmiany.

1.8.2. Plan zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego wraz ze streszczeniem tego planu (np. w przypadku znacznych zmian we wskazaniach).

1.9. Informacje dotyczące badań klinicznych (w przypadku gdy badania kliniczne dotyczące zmiany przeprowadzone zostały poza terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym).

1.10. Informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w pediatrii.

Moduł 2

Zgodnie z procedurą dotyczącą wprowadzania zmian, przy każdej zmianie typu II należy dołączyć odpowiednie aktualizacje lub uzupełnienia przeglądów danych/podsumowań (również w przypadku gdy wniosek o zmianę jest składany na żądanie właściwego organu/CHMP). Dane dotyczące ekspertów i ich podpisy należy dołączyć oddzielnie do modułu 1.4.

Moduły 3, 4 i 5

Dodatkowe dane należy załączać odpowiednio w modułach 3, 4 lub 5, zgodnie z formatem CTD.

4. Wnioski o zmianę wymagającą złożenia wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o których mowa w załączniku II do rozporządzenia 1234/2008/WE oraz w art. 31 ust. 2 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne

Niekliniczne/kliniczne przeglądy/streszczenia i podsumowania danych powinny zawierać następujące elementy:

- ocenę wyników dodatkowych badań; wyniki te powinny zostać omówione na podstawie stanu aktualnej wiedzy zawartej w opublikowanej literaturze fachowej oraz we wcześniejszych wnioskach; wyniki dodatkowych badań powinny być przedstawiane w formie tabel, których wzór zawarty jest w niniejszym dokumencie,
- aktualizację piśmiennictwa naukowego odnoszącego się do substancji i jej obecnego stosowania; dokumentacja może zawierać zaopatrzone w przypisy artykuły publikowane w czasopismach przeglądowych, które mogą być akceptowane w tym przypadku,
- każda nowa informacja w Charakterystyce Produktu Leczniczego, niewynikająca z właściwości produktu leczniczego lub jego grupy terapeutycznej powinna być przedyskutowana w przeglądach/streszczeniach danych nieklinicznych i podsumowaniach klinicznych wraz z uzasadnieniem na podstawie publikacji lub dodatkowych badań.

Wnioski, o których mowa w załączniku II do rozporządzenia 1234/2008/WE oraz w art. 31 ust. 2 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, muszą być składane w formacie CTD. Można robić jednak odniesienia do wcześniej ocenionych i zatwierdzonych części dokumentacji, ale tylko w tym przypadku, gdy nie są składane nowe dodatkowe dane w tych częściach. W takich przypadkach przeformatowanie wcześniej ocenionej i zatwierdzonej dokumentacji na format CTD nie jest konieczne.

Moduły 1 i 2 muszą być zawsze dołączone. W przypadku braku nowych danych klinicznych lub nieklinicznych, odpowiednie przeglądy danych/streszczenia i podsumowania można zastąpić oświadczeniami ekspertów. W innym przypadku streszczenia, podsumowania i przeglądy danych muszą być dołączone w nowym formacie CTD i obejmować wszelkie nowe dane zawarte we wniosku. Należy zachować wszystkie nagłówki (numeracja i tytuły), natomiast gdy można uwzględnić odniesienie, wystarczy posłużyć się stwierdzeniem typu "Bez zmian", ponieważ dane nie uległy zmianie.

Podmioty odpowiedzialne są również zachęcane, aby w nowym formacie CTD dostarczyć nie tylko dane dotyczące jakości produktu leczniczego, którego dotyczy wniosek o rozszerzenie asortymentu, lecz również przeformatować całą wcześniej ocenioną i zatwierdzoną część II, aby stworzyć kompletny moduł 3 obejmujący wszystkie moce i postaci farmaceutyczne.

W wyjątkowych sytuacjach, gdy dany produkt leczniczy posiada kilka mocy lub postaci farmaceutycznych, moduł dotyczący jakości dla wniosku o zmianę wymagającą złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu może zawierać wyłącznie dane na temat nowej mocy/nowej postaci farmaceutycznej z odniesieniami do dotychczasowych, zatwierdzonych danych dotyczących jakości. Przy okazji kolejnej zmiany mającej wpływ na dotychczasową, zatwierdzoną część dokumentacji podmiot odpowiedzialny powinien "przeformatować" (przynajmniej) tę część na format CTD.

5. Wnioski o przedłużenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (rerejestrację)

Ponieważ od dnia 1 lipca 2003 r. wszystkie wnioski o przedłużenie okresu ważności pozwolenia muszą być składane w nowym formacie CTD, należy kierować się wskazówkami dotyczącymi procedury przedłużenia okresu ważności pozwolenia zawartymi w stosownych wytycznych/zaleceniach.

Zob. część 2C, <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm>

Specjalne wytyczne dotyczące roślinnych produktów leczniczych

Tekst znajdujący się bezpośrednio pod tytułami rozdziałów powinien zawierać wyjaśnienia i przykłady dotyczące wyłącznie roślinnych produktów leczniczych. Treść tych rozdziałów powinna zawierać istotne informacje opisane w wytycznych opublikowanych przez Europejską Agencję Leków.

Informacje dotyczące roślinnych produktów leczniczych zawarte są w modułach załącznika:

- moduł 2
- moduł 3.

Informacje dotyczące dokumentacji substancji czynnej Active Substance Master File (ASMF)

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Unii Europejskiej w sprawie procedury związanej z Active Substance Master File - ASMF (wytyczne ASMF: Active Substance Master File Procedure (CHMP/QWP/227/02)¹⁾, wnioskodawca składający wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego ma obowiązek zapewnić, aby kompletne ASMF, czyli zarówno część wnioskodawcy (otwarta), jak i część wytwórcy substancji czynnej (zamknięta), wraz z podpisanym oryginałem upoważnienia do wglądu do ASMF (Letter of Access), zostały bezpośrednio przekazane do uprawnionych organów przez wytwórcę substancji czynnej w formacie CTD, w przybliżeniu w tym samym czasie co wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Kopię upoważnienia do wglądu do ASMF należy włączyć do załącznika 5.10 do formularza wniosku w module 1 i skierować do uprawnionych organów, do których zostanie złożony wniosek. Część wnioskodawcy (otwartą) należy włączyć do modułu 3.2.S dokumentacji jakości w formacie CTD.

Część ASMF pochodząca od wytwórcy substancji czynnej (zamknięta) powinna mieć taki sam układ jak moduł 3.2.S formatu CTD. Jako część ASMF należy również przedstawić oddzielne ogólne podsumowanie jakości dotyczące informacji zawartych w części wytwórcy substancji czynnej (zamkniętej).

Jeżeli ASMF stanowi część nowego wniosku, do którego są dołączone dane dotyczące jakości w formacie EU-CTD, to cały ASMF (część otwarta, zamknięta oraz ogólne podsumowanie jakości dla

ASMF) musi być przygotowany w formacie EU-CTD.

¹⁾ Poprzednio European Drug Master File (EDMF).

Zmiana ASMF

Jeżeli zmiana dotyczy rozdziału ASMF, dokumentacja dotycząca tej zmiany musi zostać złożona w formacie CTD. W związku z tym właścicielowi ASMF zdecydowanie zaleca się przeformatowanie kompletnego ASMF. Ułatwia to prowadzenie zmian dotyczących danych zawartych w ASMF.

Właściciel ASMF powinien dokładnie odróżniać:

- przeformatowanie danych zawartych w ASMF, już ocenionych przez uprawnione organy,
- nową dokumentację związaną ze zmianą danych zawartych w ASMF.

Jeżeli ASMF został przeformatowany na nowy format EU-CTD bez zmiany zawartych w nim danych, to jego właściciel musi złożyć podpisaną deklarację, że wersja przeformatowana jest zgodna z dotychczasową.

Właściciel ASMF jest zobowiązany do przesłania części otwartej ASMF przeformatowanej na format CTD zainteresowanym podmiotom odpowiedzialnym w celu aktualizacji pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, w których dany ASMF został wykorzystany. Po przeformatowaniu ASMF na CTD dopuszcza się pozostawienie danych dotyczących jakości, zawartych w dokumentacji produktu leczniczego, w poprzednim formacie.

W przypadku zmiany danych zawartych w ASMF, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do zgłoszenia stosownej zmiany uprawnionym organom. W przypadku zmiany w pozwoleniu wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, w którym wykorzystywany jest ASMF, właściciel ASMF powinien przeformatować kompletny ASMF na format EU-CTD. Do takiego wniosku należy dołączyć ASMF w nowym formacie, aby nie było konieczności odwoływania się do jego dotychczasowego formatu.

Europejski certyfikat zgodności z monografiemi Farmakopei Europejskiej

European Certificate of Suitability of the monographs of the European Pharmacopoeia (CEP)

W odniesieniu do substancji czynnych opisanych w Farmakopei Europejskiej wnioskodawcy mogą składać CEP w celu zastąpienia niektórych informacji wymaganych w module 3.

Część dokumentacji dotycząca substancji czynnej powinna odnosić się do CEP w odpowiednich rozdziałach modułu 3.2.S. CEP zastępuje dane z odpowiednich rozdziałów, dlatego nie są wymagane żadne dodatkowe informacje oprócz dotyczących specyficznych cech substancji, które nie zostały ujęte w CEP.

Kopię CEP (łącznie ze wszystkimi załącznikami) należy dołączyć do załącznika 5.10. do formularza wniosku w module 1 i do modułu 3.2 R.

CEP może również potwierdzać zgodność z wymaganiami dotyczącymi TSE.

Wytyczne Unii Europejskiej na temat jakości, bezpieczeństwa i skuteczności

Podczas opracowywania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu wnioskodawcy uwzględniają wytyczne Unii Europejskiej (EU) dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych, opublikowane przez Komisję w "The rules governing medicinal products in the European Community", tomy 3A, 3B, 3C: "Guidelines on the quality, safety and efficacy of drug/medicinal products for human use", jak też w ich kolejnych aktualizacjach przyjętych przez Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Wytyczne przyjmowane w ramach działań International Conference of Harmonization (ICH) są uważane za wytyczne Komisji po ich przyjęciu przez CHMP i opublikowaniu. Odwołania do odpowiednich wytycznych EU lub ICH zostały podane w odpowiednich punktach lub jako aneksy do każdej części dokumentacji. Zaleca się, aby wnioskodawcy sprawdzali stronę EMEA (Regulatory Guidance and Procedures - Notes for Guidance).

W odniesieniu do części dokumentacji dotyczącej jakości będą miały także zastosowanie monografie i rozdziały ogólne Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczenia na język polski zawarte w Farmakopei

Polskiej (jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera odpowiednich monografii i rozdziałów ogólnych, zastosowanie mają Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym).

Wszelkie materiały pochodzące od przeżuwaczy będą musiały także spełniać wymagania dotyczące TSE.

Tabela korelacji

EU-CTD (NTA, Cz. 2B, wydanie z maja 2006 r.) w por. do NTA, cz. 2B (wydanie z 1998 r.)

MODUŁ 1 - INFORMACJE ADMINISTRACYJNE I INFORMACJE DOTYCZĄCE KATEGORII DOSTĘPNOŚCI PRODUKTU			
CTD	EU-CTD (NTA, cz. 2B, wydanie z 2006 r.)	NTA, Cz. 2B (wydanie z 1998 r.)	NTA
1.0.	Pismo przewodnie		
1.1.	Szczegółowy spis treści	-	
1.2.	Formularz wniosku	Dane administracyjne	I A
1.3.	Druki informacyjne	Charakterystyka Produktu Leczniczego, informacje na opakowaniach i ulotka dla pacjenta	I B
1.3.1.	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), oznakowanie opakowania i ulotka	Charakterystyka Produktu Leczniczego	I B 1
		Propozycja opakowania, informacji na opakowaniach i ulotki dla pacjenta	I B 2
1.3.2.	Projekt graficzny opakowania		I B 2
1.3.3.	Próbka oznakowania opakowania		
1.3.4.	Raport z badania czytelności ulotki (konsultacja z docelowymi grupami pacjentów)		
1.3.5.	Druki informacyjne już zatwierdzone przez państwa członkowskie	Charakterystyka produktu zatwierdzona wcześniej w krajach członkowskich Unii Europejskiej	I B 3
1.3.6.	Zapis w systemie Braille'a		
1.4.	Informacje dotyczące ekspertów	Raporty ekspertów: Podpisy ekspertów	I C
1.4.1.	Informacje dotyczące eksperta z zakresu jakości		
1.4.2.	Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych nieklinicznych		
1.4.3.	Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych klinicznych		
1.5.	Szczegółowe wymagania dla różnego rodzaju wniosków	-	
1.5.1.	Informacje dotyczące wniosków dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym zgodnie z art. 16. ust 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. -Prawo farmaceutyczne	-	
1.5.2.	Informacje dot. wniosków dla produktów będących odpowiednikami referencyjnych	-	

	produktów leczniczych, dot. wniosków zgodnie z art. 15 ust 4 ustawy lub dotyczące podobnych biologicznych produktów leczniczych zgodnie z art. 15 ust. 5 ustawy		
1.5.3.	(Przedłużony) okres wyłączności danych w rozumieniu art. 23a ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne		
1.5.4.	Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach		
1.5.5.	Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu		
1.6.	Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego	Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego	
1.6.1.	Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów niezawierających organizmów zmodyfikowanych genetycznie (GMO)	Ryzyko dla środowiska naturalnego/ekotoksyczność w przypadku produktów leczniczych niezawierających GMO	III R
1.6.2.	Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO)	Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych zawierających GMO	II H
1.7.	Informacje dotyczące wyłączności rynkowej sierocych produktów leczniczych		
1.7.1.	Informacje dotyczące podobieństwa		
1.7.2.	Informacje dotyczące wyłączności rynkowej		
1.8.	Informacje dotyczące systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych oraz monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego		
1.8.1.	Streszczenie opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych		
1.8.2.	Plan zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego wraz ze streszczeniem tego planu		
1.9.	Informacje dotyczące badań klinicznych		
1.10.	Informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w pediatrii		
	Odpowiedzi na pytania	Odpowiedzi na pytania	
	Dane dodatkowe	Dane dodatkowe	

MODUŁ 2 - PODSUMOWANIA ZAWARTE WE WSPÓLNYM DOKUMENCIE TECHNICZNYM (CTD)

CTD	EU CTD (NTA, cz. 2B, wydanie z 2001 r.)	NTA, cz. 2B (wydanie z 1998 r.)	NTA
2.1.	Ogólny spis treści CTD (moduły 2, 3, 4 i 5)	Spis treści pozostałej części dokumentacji	I.A
2.2.	Wprowadzenie	Profil produktu	I.C
2.3.	Ogólne podsumowanie jakości	Raport eksperta dotyczący dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej	I C 1
2.4.	Przegląd niekliniczny	Raport eksperta dotyczący dokumentacji	I C 2

		toksykologicznej i farmakologicznej	
2.5.	Przegląd kliniczny	Sprawozdanie eksperta dotyczące dokumentacji klinicznej	I C 3
2.6.	Streszczenie danych nieklinicznych	Załączniki do toksykologicznego i farmakologicznego sprawozdania eksperta	I C 2
2.6.1.	Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tekstowej	W formie tekstowej	I C 2
2.6.2.	Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tabel	W formie tabel	I C 2
2.6.3.	Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tekstowej	W formie tekstowej	I C 2
2.6.4.	Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tabel	W formie tabel	I C 2
2.6.5.	Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tekstowej	-	-
2.6.6.	Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tabel	W formie tabel	I C 2
2.7.	Podsumowanie kliniczne	Załączniki do klinicznego raportu eksperta	I C 3
2.7.1.	Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych	W formie tekstowej	I C 3
2.7.2.	Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych	W formie tekstowej	I C 3
2.7.3.	Podsumowanie skuteczności klinicznej	W formie tekstowej	I C 3
2.7.4.	Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego	W formie tekstowej	I C 3
2.7.5.	Piśmiennictwo		
2.7.6.	Skrótowe przedstawienie wyników poszczególnych badań	W formie tabel	I C 3

MODUŁ 3 - JAKOŚĆ

CTD	EU CTD (NTA, tom 2B, wydanie 2001)	NTA, tom 2B (wydanie 1998)	NTA
3.1.	Spis treści modułu 3	-	-
3.2.	Dane zasadnicze	Dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna, biologiczna	II
3.2.S.	Substancja czynna		
3.2.S.1.	Informacje ogólne	Dane naukowe	II C 1.2
3.2.S.1.1.	Nazewnictwo	Nazewnictwo	II C 1.2.1
3.2.S.1.2.	Struktura	Opis: wzór strukturalny	II C 1.2.2
3.2.S.1.3.	Właściwości ogólne	Charakterystyka	II C 1.2.5
3.2.S.2.	Wytwarzanie	Wytwarzanie	II C 1.2.3
3.2.S.2.1.	Wytwórca	Nazwa, adres wytwórcy	II C 1.2.3

3.2.S.2.2.	Opis procesu wytwarzania i jego kontroli	Droga syntezy lub wytwarzania Opis procesu	II C 1.2.3
3.2.S.2.3.	Kontrola materiałów	Kontrola jakości podczas wytwarzania	II C 1.2.4
3.2.S.2.4.	Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich	Kontrola jakości podczas wytwarzania	II C 1.2.4
3.2.S.2.5.	Walidacja i ocena procesu	-	-
3.2.S.2.6.	Badania rozwojowe procesu wytwarzania	-	
3.2.S.3.	Charakterystyka		
3.2.S.3.1.	Opis struktury i innych cech charakterystycznych	Badania rozwojowe	II C 1.2.5
3.2.S.3.2.	Zanieczyszczenia	Zanieczyszczenia	II C 1.2.6
3.2.S.4.	Kontrola substancji czynnej	Specyfikacje i badania kontrolne	II C 1.1
3.2.S.4.1.	Specyfikacja	Specyfikacje i badania kontrolne	II C 1.1
3.2.S.4.2.	Metody analityczne	Specyfikacje i badania kontrolne	II C 1.1
3.2.S.4.3.	Walidacja metod analitycznych	Walidacja metod analitycznych	II C 1.2.5
3.2.S.4.4.	Badania serii	Badanie serii	II C 1.2.7
3.2.S.4.5.	Uzasadnienie specyfikacji	Uzasadnienie wyboru stosowanych rutynowo metod analitycznych i wzorców	II C 1.2.5
3.2.S.5.	Wzorce lub materiały odniesienia	Pełna charakterystyka wzorca pierwotnego Badanie serii: materiały odniesienia	II C 1.2.5 II C 1.2.7
3.2.S.6.	Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia	-	
3.2.S.7.	Trwałość	Badania trwałości substancji czynnych	II F 1
3.2.P.	Produkt leczniczy		
3.2.P.1.	Opis i skład produktu leczniczego	Skład i opakowanie (zwięzły opis)	II A1 II A2
3.2.P.2.	Badania rozwojowe nad produktem leczniczym	Badania rozwojowe nad produktem leczniczym i postać do badania klinicznego	II A 4 II A3
3.2.P.3.	Wytwarzanie	Opis procesu wytwarzania	II B
3.2.P.3.1.	Wytwórca	Dane administracyjne	I A
3.2.P.3.2.	Skład serii	Przepis technologiczny	II B 1
3.2.P.3.3.	Opis procesu wytwarzania i jego kontroli	Opis procesu wytwarzania (w tym kontrola na etapach pośrednich i pakowanie)	II B 2
3.2.P.3.4.	Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich	Opis procesu wytwarzania (w tym kontrola na etapach pośrednich i pakowanie)	II B 2
3.2.P.3.5.	Walidacja i ocena procesu	Walidacja procesu	II B 3
3.2.P.4.	Kontrola substancji pomocniczych	Substancje pomocnicze	II C 2
3.2.P.4.1.	Specyfikacje	Specyfikacje i badania kontrolne	II C 2.1
3.2.P.4.2.	Metody analityczne	Specyfikacje i badania kontrolne	II C 2.1

3.2.P.4.3.	Walidacja metod analitycznych	Dane naukowe	II C 2.2
3.2.P.4.4.	Uzasadnienie specyfikacji	Dane naukowe	II C 2.2
3.2.P.4.5.	Substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego	-	
3.2.P.4.6.	Nowe substancje pomocnicze (Patrz A.3)	Substancje pomocnicze nieopisane w farmakopei Dane naukowe	II C 2.2.1 II C 2.2
3.2.P.5.	Kontrola produktu leczniczego	Badania kontrolne produktu końcowego	II E
3.2.P.5.1.	Specyfikacje	Specyfikacje produktu leczniczego. Specyfikacje obowiązujące do końca proponowanego okresu ważności	II E 1.1 II F 2
3.2.P.5.2.	Metody analityczne	Metody kontroli	II E 1.2
3.2.P.5.3.	Walidacja metod analitycznych	Walidacja metod analitycznych	II E 2.1
3.2.P.5.4.	Badania serii	Badanie serii	II E 2.2
3.2.P.5.5.	Charakterystyka zanieczyszczeń	-	
3.2.P.5.6.	Uzasadnienie specyfikacji	Uzasadnienie wyboru stosowanych rutynowo metod analitycznych i wzorców	II E 2.1
3.2.P.6.	Wzorce lub materiały odniesienia	Badanie serii: materiały odniesienia	II E 2.2
3.2.P.7.	Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia	Opakowanie bezpośrednie	II C 3
3.2.P.8.	Trwałość	Badania trwałości produktu końcowego	II F 2
3.2.A.	Załączniki		
3.2.A.1.	Pomieszczenia i wyposażenie produkcyjne	-	
3.2.A.2.	Ocena bezpieczeństwa pod kątem przypadkowych zanieczyszczeń	-	
3.2.A.3.	Substancje pomocnicze	-	
3.2.R.	Informacje regionalne	Walidacja procesu	II B3
3.3.	Piśmiennictwo	Inne informacje	II Q

MODUŁ 4 - SPRAWOZDANIA Z BADAŃ NIEKLINICZNYCH			
CTD	EU CTD (NTA, tom 2B, wydanie 2001)	NTA, tom 2B (wydanie 1998)	NTA
4.1.	Spis treści modułu 4	-	-
4.2.	Sprawozdania z badań	Dokumentacja toksykofarmakologiczna	III
4.2.1.	Farmakologia	Farmakodynamika	III F
4.2.1.1.	Farmakodynamika związana ze wskazaniami	Efekty farmakodynamiczne związane ze wskazaniami	III F 1
4.2.1.2.	Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami	Farmakodynamika ogólna	III F 2

4.2.1.3.	Farmakologia bezpieczeństwa	Farmakodynamika ogólna	III F 2
4.2.1.4.	Farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego	Interakcje produktu leczniczego	III F 3
4.2.2.	Farmakokinetyka	Farmakokinetyka	III G
4.2.2.1.	Metody analityczne i sprawozdania z walidacji	Pozostałe informacje	III Q
4.2.2.2.	Wchłanianie	Wchłanianie po podaniu jednorazowym; wchłanianie po podaniu wielokrotnym	III G 1 III G 2
4.2.2.3.	Dystrybucja	Dystrybucja u zdrowych zwierząt i zwierząt w ciąży	III G 3
4.2.2.4.	Metabolizm	Biotransformacja	III G 4
4.2.2.5.	Wydalanie	Farmakokinetyka	III G 1, 2
4.2.2.6.	Farmakokinetyczne interakcje produktu leczniczego (niekliniczne)	-	
4.2.2.7.	Inne badania farmakokinetyczne	-	
4.2.3.	Toksykologia	Toksyczność	III A
4.2.3.1.	Toksyczność po podaniu jednorazowym	Badania toksyczności po podaniu jednorazowym	III A 1
4.2.3.2.	Toksyczność po podaniu wielokrotnym	Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym	III A 2
4.2.3.3.	Genotoksyczność	Potencjał mutagenny	III D
4.2.3.4.	Rakotwórczość	Potencjał rakotwórczy	III E
4.2.3.5.	Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	Toksyczność dla zarodka, płodu i okołoporodowa	III B III C
4.2.3.6.	Tolerancja miejscowa	Tolerancja miejscowa	III H
4.2.3.7.	Inne badania nad toksycznością	Pozostałe informacje	III Q
4.3.	Piśmiennictwo	Pozostałe informacje	III Q

MODUŁ 5 - SPRAWOZDANIA Z BADAŃ KLINICZNYCH			
CTD	EU CTD (NTA, tom 2B, wydanie 2001)	NTA, tom 2B (wydanie 1998)	NTA
5.1.	Spis treści modułu 5	-	-
5.2.	Tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych	Sprawozdanie ekspertów na temat dokumentacji klinicznej, załącznik 2 pisemne streszczenie - przegląd tabelaryczny	I C 3
5.3.	Sprawozdania z badań klinicznych	Dokumentacja kliniczna	IV
5.3.1.	Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych	Farmakokinetyka	IV A 2
5.3.2.	Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego	Farmakokinetyka	IV A 2
5.3.3.	Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi	Farmakokinetyka	IV A 2

5.3.4.	Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi	Farmakodynamika	IV A 1
5.3.5.	Sprawozdanie z badań skuteczności i bezpieczeństwa	Badania kliniczne	IV B 1
5.3.6.	Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu	Dane zebrane po wprowadzeniu do obrotu (jeżeli to dotyczy)	IV B 2
5.3.7.	Formularze opisu przypadków i wykaz poszczególnych pacjentów	Załącznik do każdego sprawozdania z przypadku klinicznego, jeżeli zostało złożone (załącznik 16.3)	IV B 1
5.4.	Piśmiennictwo	Opublikowane i niepublikowane doświadczenia (inne niż w pkt 1) Inne informacje	IV B 3 IVa

Moduł 1

Informacje administracyjne i informacje dotyczące stosowania produktów leczniczych

Moduł 1 Spis treści

- 1.0. Pismo przewodnie
- 1.1. Szczegółowy spis treści
- 1.2. Formularz wniosku
- 1.3. Druki informacyjne
 - 1.3.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), oznakowanie opakowania i ulotka
 - 1.3.2. Projekt graficzny opakowania
 - 1.3.3. Próbką oznakowania opakowania
 - 1.3.4. Raport z badania czytelności ulotki (konsultacja z docelowymi grupami pacjentów)
 - 1.3.5. Druki informacyjne już przyjęte przez państwa członkowskie Unii Europejskiej
 - 1.3.6. Zapis w systemie Braille'a
- 1.4. Informacje dotyczące ekspertów
 - 1.4.1. Informacje dotyczące eksperta z zakresu jakości
 - 1.4.2. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych nieklinicznych
 - 1.4.3. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych klinicznych
- 1.5. Szczegółowe wymagania dla różnego rodzaju wniosków
 - 1.5.1. Informacje dotyczące wniosków dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym zgodnie z art. 16 ust 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne
 - 1.5.2. Informacje dotyczące wniosków dla produktów będących odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych, dotyczące wniosków zgodnie z art. 15 ust. 4 ustawy - Prawo farmaceutyczne lub dotyczące podobnych biologicznych produktów leczniczych zgodnie z art. 15 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne
 - 1.5.3. (Przedłużony) okres wyłączności danych w rozumieniu art. 23a ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne
 - 1.5.4. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach
 - 1.5.5. Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
- 1.6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego
 - 1.6.1. Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów niezawierających organizmów zmodyfikowanych genetycznie (GMO)
 - 1.6.2. Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO)
- 1.7. Informacje dotyczące wyłączności rynkowej sierocych produktów leczniczych
 - 1.7.1. Informacje dotyczące podobieństwa
 - 1.7.2. Informacje dotyczące wyłączności rynkowej
- 1.8. Informacje dotyczące systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

oraz monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

1.8.1. Streszczenie opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

1.8.2. Plan zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego wraz ze streszczeniem tego planu

1.9. Informacje dotyczące badań klinicznych

1.10. Informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w pediatrii

Odpowiedzi na pytania

Dodatkowe dane

1.0. Pismo przewodnie

W tym miejscu należy załączyć pismo przewodnie do wniosku.

W razie potrzeby można do pisma przewodniego załączyć w charakterze załącznika "Uwagi dla oceniających" z dodatkowymi informacjami ułatwiającymi poruszanie się po dokumencie (np. w hiperlinkach, prezentacji tomów).

W przypadku wniosków składanych w formie papierowej należy dołączyć stosowne pismo przewodnie skierowane do zainteresowanego państwa członkowskiego/EMEA,

1.1. Szczegółowy spis treści

Do każdego rodzaju wniosku powinien być dołączony szczegółowy spis treści obejmujący wszystkie punkty modułu będącego częścią danego wniosku. W przypadku nowych wniosków należy uwzględnić wszystkie punkty (zob. także "wstęp").

Spis treści powinien odzwierciedlać zawartość przedłożonej dokumentacji i uwzględniać załącznik do wytycznych ICH M4 dotyczących "struktury CTD", opublikowany na stronie: <http://www.ich.org>

Moduł 1 Spis treści

1.0. Pismo przewodnie

1.1. Szczegółowy spis treści

1.2. Formularz wniosku

1.3. Druki informacyjne

1.3.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), oznakowanie opakowania i ulotka

1.3.2. Projekt graficzny opakowania

1.3.3. Próbkę oznakowania opakowania

1.3.4. Raport z badania czytelności ulotki (konsultacja z docelowymi grupami pacjentów)

1.3.5. Druki informacyjne już przyjęte przez państwa członkowskie Unii Europejskiej

1.3.6. Zapis w systemie Braille'a

1.4. Informacje dotyczące ekspertów

1.4.1. Informacje dotyczące eksperta z zakresu jakości

1.4.2. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych nieklinicznych

1.4.3. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych klinicznych

1.5. Szczegółowe wymagania dla różnego rodzaju wniosków

1.5.1. Informacje dotyczące wniosków dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym zgodnie z art. 16 ust 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne

1.5.2. Informacje dotyczące wniosków dla produktów będących odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych, dotyczące wniosków zgodnie z art. 15 ust. 4 ustawy - Prawo farmaceutyczne lub dotyczące podobnych biologicznych produktów leczniczych zgodnie z art. 15 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne

1.5.3. (Przedłużony) okres wyłączności danych w rozumieniu art. 23a ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne

1.5.4. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach

1.5.5. Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

1.6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego

1.6.1. Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów niezawierających organizmów zmodyfikowanych genetycznie (GMO)

- 1.6.2. Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO)
 - 1.7. Informacje dotyczące wyłączności rynkowej sierocych produktów leczniczych
 - 1.7.1. Informacje dotyczące podobieństwa
 - 1.7.2. Informacje dotyczące wyłączności rynkowej
 - 1.8. Informacje dotyczące systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych oraz monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego
 - 1.8.1. Streszczenie opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych
 - 1.8.2. Plan zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego wraz ze streszczeniem tego planu
 - 1.9. Informacje dotyczące badań klinicznych
 - 1.10. Informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w pediatrii
- Odpowiedzi na pytania
Dodatkowe dane

Moduł 2 Podsumowania zawarte w CTD

- 2.1. Spis treści CTD (moduły 2 - 5)
- 2.2. Wprowadzenie
- 2.3. Ogólne podsumowanie jakości - wprowadzenie
 - 2.3.S. Ogólne podsumowanie jakości - substancja czynna
 - 2.3.P. Ogólne podsumowanie jakości produkt leczniczy
 - 2.3.A. Ogólne podsumowanie jakości - załączniki
 - 2.3.R. Ogólne podsumowanie jakości - informacje regionalne
- 2.4. Przegląd niekliniczny
- 2.5. Przegląd kliniczny
- 2.6. Streszczenie danych nieklinicznych
 - 2.6.1. Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tekstowej
 - 2.6.2. Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tabel
 - 2.6.3. Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tekstowej
 - 2.6.4. Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tabel
 - 2.6.5. Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tekstowej
 - 2.6.6. Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tabel
- 2.7. Podsumowania kliniczne
 - 2.7.1. Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych
 - 2.7.2. Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych
 - 2.7.3. Podsumowanie skuteczności klinicznej
 - 2.7.4. Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego
 - 2.7.5. Piśmiennictwo
 - 2.7.6. Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Moduł 3 Jakość

- 3.1. Spis treści modułu 3
- 3.2. Dane zasadnicze
- 3.3. Piśmiennictwo

Moduł 4 Sprawozdania z badań nieklinicznych

- 4.1. Spis treści modułu 4
- 4.2. Sprawozdania z badań
- 4.3. Piśmiennictwo

Moduł 5 Sprawozdania z badań klinicznych

- 5.1. Spis treści modułu 5
- 5.2. Tabelaiczny spis wszystkich badań klinicznych
- 5.3. Sprawozdania z badań klinicznych
- 5.4. Piśmiennictwo

1.2. Formularz wniosku

Moduł 1.2. ma być wykorzystany jako formularz wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego składany w państwie członkowskim Unii Europejskiej (a także Islandii, Liechtensteinie i Norwegii) w ramach procedury narodowej, procedury wzajemnego uznawania lub procedury zdecentralizowanej.

W zależności od rodzaju wniosku należy załączyć odpowiedni formularz.

Różne formularze wniosków są dostępne na stronie Komisji Europejskiej/Przedsiębiorstwa i przemysł - Farmaceutyki:

- nowe wnioski o dopuszczenie do obrotu i rozszerzenie asortymentu
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2b>
- wnioski o zmianę
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2c>
- wnioski o przedłużenie okresu ważności pozwolenia
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2c>

1.3. Druki informacyjne

Zgodnie z art. 10 ust. 2 pkt 11 i 12 oraz art. 11 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne oraz art. 8.3. lit. j, art. 11 oraz z tytułem V dyrektywy 2001/83/WE podmiot odpowiedzialny musi załączyć do wniosku propozycję Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), oznakowania opakowania i ulotki.

1.3.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), oznakowanie opakowania i ulotka

Właściwe władze krajowe oraz EMEA opublikowały wzorce druków informacyjnych we wszystkich językach EOG (również w norweskim i islandzkim) w celu przedstawienia druków informacyjnych (Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), oznakowanie opakowania oraz ulotka).

Druki informacyjne muszą być przedstawione w obowiązującym formacie i układzie (zob.

"Konwencja QRD" na stronie EMEA) z wykorzystaniem elektronicznych wzorców druków informacyjnych zamieszczonych na stronie EMEA.

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/qrd/qrdreference.htm>

Stosownie do sytuacji kompletny zestaw tekstów: ChPL, załącznik II, oznakowanie opakowania, ulotkę, należy ułożyć według wersji językowych (w kolejności alfabetycznej). Przygotowując ten punkt modułu 1, należy zapoznać się z odpowiednimi dokumentami zawierającymi wskazówki dotyczące sposobu składania i układu informacji o produkcie w formie papierowej lub formacie elektronicznym (np. wzorce QRD, wskazówki EMEA dotyczące okresu po uzyskaniu pozwolenia).

W przypadku druków informacyjnych we wnioskach składanych w wersji papierowej:

- poszczególne wersje językowe powinny być oddzielone od siebie przekładką,
- ChPL, załącznik II, oznakowanie opakowania i ulotka powinny być oddzielone zakładką.

1.3.2. Projekt graficzny opakowania

Zgodnie z art. 8 dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 10 ust. 2 pkt 12 ustawy z dnia 6 września 2001 r.

- Prawo farmaceutyczne, do wniosku musi być dołączony graficzny projekt zewnętrznego oraz bezpośredniego opakowania produktu leczniczego.

Do składanych we wniosku projektów graficznych należy dołączyć szczegółowy ich wykaz.

1.3.3. Próbką oznakowania opakowania

"Próbka oznakowania opakowania" jest to egzemplarz wydrukowanego zewnętrznego i bezpośredniego opakowania oraz ulotki dołączanej do opakowania.

Do składanych próbek należy dołączyć szczegółowy ich wykaz. Jeżeli moduł 1 jest składany w wersji elektronicznej, należy tylko dołączyć szczegółowy wykaz próbek, a oddzielnie złożyć same próbki.

1.3.4. Raport z badania czytelności ulotki (konsultacja z docelowymi grupami pacjentów)

W art. 59 ust. 3 i art. 61 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 10 ust. 2 pkt 12 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne wymaga się, by ulotka była wynikiem konsultacji z docelową grupą pacjentów, aby mieć pewność, że jest ona czytelna, jasna, a informacje łatwe do zastosowania, oraz aby wyniki oceny dokonanej we współpracy z docelowymi grupami pacjentów były przedłożone odpowiednim władzom/EMEA.

Wymagania w zakresie badania czytelności ulotki opublikowano w wytycznych Komisji Europejskiej, opublikowanych na stronie Komisji Europejskiej:

<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol->

2/c/2009_01_12_readability_guideline_final.pdf

1.3.5. Druki informacyjne już zatwierdzone przez państwa członkowskie Unii Europejskiej (o ile dotyczy).

1.3.6. Zapis w systemie Braille'

Zgodnie z art. 56a dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 26 ust. 1a ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne nazwa produktu leczniczego na opakowaniu musi być zapisana w systemie Braille'a.

Ponadto tekst zapisany w systemie Braille'a (normalną czcionką) na opakowaniu zewnętrznym musi być uwzględniony (o ile dotyczy) w punkcie 16 wzorca druków informacyjnych, dotyczącego opakowania zewnętrznego i powinien być zaznaczony kropkami na projektach graficznych (o ile dotyczy i jeżeli istnieje taka możliwość).

1.4. Informacje dotyczące ekspertów

Zgodnie z art. 12 dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 10 ust. 2 pkt 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne eksperci muszą sporządzić szczegółowe raporty na temat dokumentacji wchodzącej w skład modułów 3, 4 i 5.

Ponadto art. 12 ust. 1 i część 1.4. załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 10 ust. 2 pkt 9 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne odnoszą się do kwalifikacji ekspertów sporządzających i podpisujących raporty dotyczące poszczególnych części dokumentacji naukowej. Wymagania w zakresie podpisanych raportów ekspertów spełnia się, włączając:

- podsumowanie jakości, przegląd i streszczenie danych nieklinicznych oraz przegląd i podsumowanie kliniczne do modułu 2;
- oświadczenia podpisane przez ekspertów do modułu 1.4;
- zwięzłą informację o wykształceniu, przebytych szkoleniach i doświadczeniu zawodowym do modułu 1.4.

W przypadku wniosków składanych po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego muszą zostać przedłożone (kolejne) odpowiednie oświadczenia ekspertów.

W przypadku gdy podmioty odpowiedzialne chcą takie oświadczenia odróżnić od wszystkich poprzednio składanych oświadczeń, na górze strony można umieścić stosowny numer procedury danego państwa członkowskiego Unii Europejskiej.

1.4.1. Informacje dotyczące eksperta z zakresu jakości

Zgodnie z odpowiednimi kwalifikacjami niżej podpisany ekspert oświadcza niniejszym, że wypełnił obowiązki określone w art. 12 oraz w załączniku I, część I 1.4 do dyrektywy 2001/83/WE oraz w art. 10 ust. 2 pkt 9 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

JAKOŚĆ	
Imię i nazwisko eksperta:	Podpis:
Adres:.....	
Data:.....	

Zgodnie z załącznikiem I dyrektywy 2001/83/WE załączono zwięzłą informację (curriculum vitae) na temat wykształcenia eksperta, odbytych przez niego szkoleń oraz doświadczenia zawodowego.

1.4.2. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych nieklinicznych

Zgodnie z odpowiednimi kwalifikacjami niżej podpisany ekspert oświadcza niniejszym, że wypełnił obowiązki określone w art. 12 oraz w załączniku I, część I 1.4 dyrektywy 2001/83/WE oraz w art. 10 ust. 2 pkt 9 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

CZĘŚĆ NIEKLINICZNA (farmakologia, farmakokinetyka, toksykologia)	
Imię i nazwisko eksperta:	Podpis:
Adres:.....	

.....
Data:.....

Zgodnie z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE załączono związłą informację (curriculum vitae) na temat wykształcenia eksperta, odbytych przez niego szkoleń oraz doświadczenia zawodowego.

1.4.3. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych klinicznych

Zgodnie z odpowiednimi kwalifikacjami niżej podpisany ekspert oświadcza niniejszym, że wypełnił obowiązki określone w art. 12 oraz w załączniku I, część I 1.4 dyrektywy 2001/83/WE oraz w art. 10 ust. 2 pkt 9 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

BADANIA KLINICZNE	
Imię i nazwisko eksperta:	Podpis:
Adres:.....	
Data:.....	

Zgodnie z załącznikiem I dyrektywy 2001/83/WE załączono związłą informację (curriculum vitae) na temat wykształcenia eksperta, odbytych przez niego szkoleń oraz doświadczenia zawodowego.

1.5. Szczegółowe wymagania dla różnego rodzaju wniosków

1.5.1. Informacje dotyczące wniosków dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym zgodnie z art. 16 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

W przypadku wniosków przygotowanych w oparciu o art. 10a dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 16 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne podmiot odpowiedzialny powinien zamieścić tu dokument (nie więcej niż 5 stron) podsumowujący podstawy i dowody wykorzystane do wykazania, że substancja czynna bądź substancje czynne produktu leczniczego mają ugruntowane zastosowanie medyczne oraz akceptowalny poziom bezpieczeństwa i uznaną skuteczność, tak jak zostało to przedstawione w części II załącznika I dyrektywy 2001/83/WE.

1.5.2. Informacje dotyczące wniosków dla produktów będących odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych, dotyczące wniosków zgodnie z art. 15 ust. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, lub podobnych biologicznych produktów leczniczych zgodnie z art. 15 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

W przypadku wniosków składanych na podstawie art. 10 ust. 1, 3 lub 4 dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 15 ust. 1, 4 lub 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne podmiot odpowiedzialny powinien zamieścić tu dokument (nie więcej niż 5 stron) podsumowujący podstawy i dowody wykorzystane do wykazania, że dany produkt leczniczy, którego dotyczy wniosek, jest:

- odpowiednikiem produktu referencyjnego (art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 15 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne)

Streszczenie powinno zawierać szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego, jego jakościowego i ilościowego składu w odniesieniu do substancji czynnych oraz postaci farmaceutycznej, jego charakterystyki pod względem bezpieczeństwa/skuteczności w odniesieniu do substancji czynnych produktu referencyjnego, a także w razie potrzeby szczegółowe dane dotyczące biodostępności i biorównoważności danego produktu leczniczego.

Sole, estry, etery, izomery, mieszaniny izomerów, kompleksy lub pochodne dopuszczonej do obrotu substancji czynnej uważa się za tę samą substancję czynną, jeżeli nie różnią się one w

sposób znaczący od substancji czynnej swoimi właściwościami w odniesieniu do bezpieczeństwa lub skuteczności.

- produktem leczniczym określonym w art. 15 ust. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE)

Streszczenie powinno zawierać szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego, jego substancji czynnej, postaci farmaceutycznej, mocy, wskazań do stosowania, drogi podania w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym, a także w razie potrzeby szczegółowe informacje dotyczące biodostępności i biorównoważności danego produktu leczniczego.

- podobnym biologicznym produktem leczniczym określonym w art. 15 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (art. 10 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE)

Streszczenie powinno zawierać szczegółowe informacje dotyczące podobnego biologicznego produktu leczniczego, zawartej w nim substancji czynnej, materiałów wyjściowych i procesu wytwarzania. Należy podać różnice w stosunku do referencyjnego produktu leczniczego. Należy omówić wszelkie zmiany wprowadzone w procesie rozwoju, które mogą wpłynąć na podobieństwo. Należy omówić porównywalność z referencyjnym produktem leczniczym pod względem jakości, bezpieczeństwa i skuteczności oraz podać referencyjny produkt leczniczy stosowany w badaniach porównawczych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności danego produktu (stosownie do wymagań).

Nie należy tu powtarzać żadnych informacji zamieszczonych we wniosku (moduł 1.2). Jednak w stosownych przypadkach należy podać dodatkowe szczegółowe informacje dotyczące elementów wymienionych we wniosku.

Przegląd dotyczący wybranego w celach porównawczych produktu referencyjnego

Produkt wnioskowany
Nazwa, moc, postać farmaceutyczna: Podmiot odpowiedzialny:

Przegląd dotyczący produktu referencyjnego wybranego w celach porównawczych w zakresie jakości

Nazwa produktu referencyjnego, moc, postać farmaceutyczna	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (państwo)	Miejsce wytwarzania produktu końcowego	Miejsce zwolnienia serii w EOG	Uwagi

Przegląd dotyczący produktu referencyjnego wybranego w celach porównawczych w zakresie dokumentacji nieklinicznej

Nazwa produktu referencyjnego, moc, postać farmaceutyczna	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (państwo)	Miejsce wytwarzania produktu końcowego	Miejsce zwolnienia serii w EOG	Badanie numer - krótki opis rodzaju badania np. PK, PD, toksykologia	Uwagi

Przegląd dotyczący produktu referencyjnego wybranego w celach porównawczych w zakresie dokumentacji klinicznej

Nazwa produktu referencyjnego, moc, postać farmaceutyczna	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (państwo)	Miejsce wytwarzania produktu	Miejsce zwolnienia serii w EOG	Badanie numer - krótki opis rodzaju badania	Uwagi

		końcowego		np. PK, PD, skuteczność kliniczna itd.	

1.5.3. (Przedłużony) Okres wyłączności danych w rozumieniu art. 23a ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne

Ten punkt jest wymagany w przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny występuje o przyznanie dodatkowego okresu wyłączności danych, wnosząc o zmianę kategorii dostępności.

Według art. 74 lit. a dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 23a ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne w przypadku, gdy została udzielona zgoda na zmianę kategorii produktu leczniczego na podstawie istotnych badań przedklinicznych lub badań klinicznych, właściwe władze nie uwzględniają wyników tych badań podczas rozpatrywania złożonego przez inny podmiot odpowiedzialny wniosku o zmianę kategorii dostępności produktu zawierającego tę samą substancję czynną przez okres jednego roku od udzielenia zgody na pierwszą zmianę.

Wymagania związane z art. 74 lit. a dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 23a ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

Obowiązek wystąpienia o jeden rok wyłączności danych w związku ze zmianą kategorii dostępności produktu leczniczego spoczywa na podmiocie odpowiedzialnym.

Podmiot odpowiedzialny musi poprzeć swoje wystąpienie, zamieszczając w tym punkcie uzasadnienie potwierdzające, że wniosek dotyczący zmiany kategorii dostępności zawiera wyniki przeprowadzonych istotnych badań przedklinicznych lub badań klinicznych.

Uzasadnienie nie powinno być dłuższe niż 5-10 stron i powinno obejmować:

- podsumowanie badań przedklinicznych lub klinicznych przeprowadzonych w związku ze zmianą kategorii dostępności,
- uzasadnienie, dlaczego przeprowadzone w związku ze zmianą kategorii dostępności badania przedkliniczne lub kliniczne powinny być postrzegane jako istotne.

Sprawozdania z badań i odniesienia do literatury fachowej należy zamieścić w odpowiednich modułach dokumentacji i odpowiednio do nich nawiązywać.

Należy zapoznać się z "Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use" na stronie Komisji Europejskiej:

(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2c>)

1.5.4. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach

Zgodnie z art. 22 dyrektywy 2001/83/WE i art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 oraz art. 23b ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne pozwolenie może być udzielone w wyjątkowych okolicznościach z zastrzeżeniem spełnienia przez podmiot odpowiedzialny określonych warunków, zwłaszcza w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, zgłoszenia działań niepożądanych związanych z tym produktem oraz podjęcia w takich przypadkach określonych czynności wraz z określeniem terminu spełnienia tych warunków. Takie pozwolenie może być przyznane wyłącznie w uzasadnionych przypadkach i musi być oparte na jednej z podstaw określonych w części II6 załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE.

Jeżeli podmiot odpowiedzialny uważa, że są podstawy do wydania pozwolenia w zaistniałych wyjątkowych okolicznościach, powinien zamieścić w tym punkcie uzasadnienie obejmujące:

- 1) oświadczenie, że podmiot odpowiedzialny może udowodnić, iż nie jest w stanie dostarczyć kompletnych danych nieklinicznych lub klinicznych na temat skuteczności i bezpieczeństwa w normalnych warunkach stosowania;
- 2) wykaz danych nieklinicznych lub klinicznych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa, które nie mogą być dostarczone;
- 3) uzasadnienie oparte na podstawach do wydania pozwolenia ze względu na wyjątkowe okoliczności;
- 4) propozycje szczegółowych informacji dotyczących zastosowania określonych procedur/zobowiązań (procedury bezpieczeństwa, programy badań, warunki przepisywania

lub podawania, zapisy w drukach informacyjnych).

Należy zapoznać się z "Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to Article 14 (8) of Regulation (EC) No 726/2004" na stronie EMEA

(<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/euleg/35798105en.pdf>)

1.5.5. Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Nie dotyczy.

1.6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego

Zgodnie z art. 8 lit. ca oraz g dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 10. ust. 1 pkt 4 i ust. 2 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu należy dołączyć ocenę potencjalnego ryzyka, jakie dany produkt leczniczy stanowi dla środowiska naturalnego.

Wymagania określone w dyrektywie oraz ustawie odnoszą się do tych rodzajów ryzyka dla środowiska naturalnego, jakie wynikają ze stosowania, przechowywania i unieszkodliwiania produktów leczniczych, a nie do ryzyka związanego z syntezą lub wytwarzaniem produktu leczniczego.

W przypadku wniosków składanych w formie papierowej obszerną dokumentację dotyczącą oceny ryzyka dla środowiska naturalnego należy zawsze dołączyć do modułu 1 w oddzielnym tomie. W przypadku krótkiego oświadczenia może ono pozostać w tomie modułu 1.

1.6.1. Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów niezawierających organizmów zmodyfikowanych genetycznie (GMO)

Wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych niezawierających organizmów zmodyfikowanych genetycznie (GMO) powinny zawierać w module 1 opis wszelkich potencjalnych rodzajów ryzyka, jakie dany produkt leczniczy stanowi dla środowiska naturalnego.

Należy załączyć datowane i podpisane oświadczenie autora opisu, zawierające informację o jego wykształceniu, odbytych szkoleniach i posiadanym doświadczeniu zawodowym (curriculum vitae) oraz o relacjach łączących go z podmiotem odpowiedzialnym.

Należy również zapoznać się z "Guideline on the Environmental Risk Assessment for medicinal products for human use" na stronie Komisji (po opublikowaniu należy podać link do dokumentu na stronie internetowej).

1.6.2. Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO) lub składających się z GMO

Wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO) powinny zawierać w module 1 raport oceny ryzyka dla środowiska naturalnego.

Organizm genetycznie zmodyfikowany (GMO) oznacza organizm, w którym materiał genetyczny został zmieniony w sposób niezachodzący w warunkach naturalnych wskutek krzyżowania lub naturalnej rekombinacji.

Ocena dla środowiska naturalnego oznacza ocenę ryzyka dla zdrowia ludzkiego oraz środowiska (w tym roślin i zwierząt) związaną z uwolnieniem do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie lub produktów zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie.

Informacje powinny być podane zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/18/WE z uwzględnieniem wszystkich wytycznych opublikowanych przez Komisję Europejską w związku z wdrożeniem omawianej dyrektywy oraz zgodnie z przepisami ustawy z dnia 22 czerwca 2001 r. o organizmach genetycznie zmodyfikowanych (Dz. U z 2007 r. Nr 36, poz. 233 oraz z 2009 r. Nr 18, poz. 97).

Informacje obejmują:

- wprowadzenie,
- kopię decyzji ministra właściwego do spraw środowiska lub kopię zezwolenia wydanego przez właściwy organ innego niż Rzeczpospolita Polska państwa EOG na zamierzone uwolnienie do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie (GMO) do celów badawczo-rozwojowych,
- kompletną dokumentację techniczną zawierającą informacje przedstawione zgodnie z przepisami ustawy z dnia 22 czerwca 2001 r. o organizmach genetycznie zmodyfikowanych,
- raport oceny ryzyka dla środowiska wynikającego z informacji przedstawionych zgodnie z przepisami ustawy z dnia 22 czerwca 2001 r. o organizmach genetycznie zmodyfikowanych,

- wyniki wszelkich badań przeprowadzonych w celach badawczo-rozwojowych,
- podsumowanie powyższych informacji i oceny ryzyka dla środowiska z propozycją odpowiedniej strategii zarządzania ryzykiem, obejmującej (stosownie do GMO i przedmiotowego produktu) plan monitorowania zagrożeń po wprowadzeniu produktu do obrotu i określenie informacji, które powinny być umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, oznakowaniu opakowania oraz ulotce,
- sposób informowania opinii publicznej o zagrożeniach związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego zawierającego GMO.

Należy załączyć podpisaną i opatrzoną datą informację o wykształceniu, odbytych szkoleniach i posiadanym doświadczeniu zawodowym (curriculum vitae) autora raportu oraz oświadczenie o relacjach łączących go z wnioskodawcą.

1.7. Informacje dotyczące wyłączności rynkowej sierocych produktów leczniczych

Nie dotyczy.

1.8 Informacje dotyczące systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych oraz monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

1.8.1. Streszczenie opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych - przedstawione zgodnie z art. 10 ust. 2 pkt 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne

1.8.2. Plan zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego wraz ze streszczeniem – przedstawiony zgodnie z Rozporządzeniem Wykonawczym Komisji (UE) Nr 520/2012 z dnia 19 czerwca 2012 r w sprawie działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o których mowa w Rozporządzeniu Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady i Dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady

1.9. Informacje dotyczące badań klinicznych

Zgodnie z art. 8 (ib) dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 10 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne należy przedstawić oświadczenie stwierdzające, że badania kliniczne przeprowadzone poza terytorium Europejskiego Obszaru Gospodarczego spełniają wymogi etyczne dyrektywy 2001/20/WE lub określone w przepisach rozdziału 2a ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (jeżeli dotyczy).

Oświadczenie to powinno stwierdzać, iż "badania kliniczne przeprowadzone poza terytorium Europejskiego Obszaru Gospodarczego spełniają wymogi etyczne dyrektywy 2001/20/WE lub określone w przepisach rozdziału 2a ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne" i zawierać wykaz wszystkich badań (numer protokołu) oraz prowadzących je państw trzecich.

Wymóg ten dotyczy wszystkich nowych wniosków o dopuszczenie do obrotu (w tym wniosków o zmianę w pozwoleniu wymagającą złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu) oraz innych wniosków składanych po wydaniu pozwolenia (np. dotyczących zmian), dla których przedkładane są sprawozdania z badań klinicznych.

1.10. Informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w pediatrii

W związku z art. 7, 8 i 30 rozporządzenia nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniającego rozporządzenie (EWG) nr 1768/92, dyrektywę 2001/20/WE, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 378 z 27.12.2006, str. 1, z późn. zm.), zwanego dalej "rozporządzeniem 1901/2006", ten punkt dotyczy:

- od dnia 26 lipca 2008 r. wszystkich nowych wniosków* złożonych dla produktów leczniczych, które dotychczas nie zostały dopuszczone do obrotu we Wspólnocie,
- od dnia 26 stycznia 2009 r. dla wniosków* dotyczących nowych wskazań, nowej postaci farmaceutycznej oraz nowej drogi podania, dla uprzednio dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych, które są chronione dodatkowym certyfikatem ochronnym lub patentem, który kwalifikuje do przyznania dodatkowego świadectwa ochronnego,
- wniosków o dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych ze wskazaniami do stosowania w pediatrii (PUMA).

W związku z art. 23 rozporządzenia 1901/2006 właściwy organ odpowiedzialny za wydanie decyzji o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego powinien zweryfikować, czy złożony wniosek o dopuszczenie do obrotu, zmianę w pozwoleniu wymagającą złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu lub zmianę jest zgodny z wymaganiami określonymi w art. 7 lub 8 tego rozporządzenia lub czy wniosek o dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego ze wskazaniem do stosowania w pediatrii (PUMA) jest zgodny z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (PIP).

W sprawie wytycznych dotyczących PIP należy odnieść się do projektu "Commission guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and request for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies", które są opublikowane na stronach Komisji Europejskiej pod adresem:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/docs/draft_guideline_pip_2007-02.pdf

W związku z powyższym wnioski powinny zawierać w tym punkcie następujące dokumenty:

- kopię decyzji wydanej przez EMEA w sprawie odstąpienia od badań dla określonego produktu lub
- kopię decyzji wydanej przez EMEA w sprawie odstąpienia od badań dla danej klasy produktów leczniczych, lub
- kopię aktualnej decyzji zatwierdzającej dany plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (i kopię decyzji o przyznaniu odroczenia, jeżeli dotyczy) razem z następującymi dokumentami, jeżeli są dostępne:
 - kopią opinii Komitetu Pediatrycznego (PDCO) w sprawie zgodności wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu z zatwierdzonym planem badań pediatrycznych (PIP) wraz z raportem (w przypadku gdy PIP był weryfikowany przez PDCO),
 - raportem podmiotu odpowiedzialnego pt. "Raport w sprawie zgodności z zatwierdzonym planem badań pediatrycznych" (w przypadku gdy nie odbyła się weryfikacja przez właściwy organ zgodności wniosku z zatwierdzonym PIP). Należy skorzystać z szablonu raportu w sprawie zgodności z planem badań pediatrycznych PIP opublikowanego na stronie EMEA (link do szablonu raportu uprzednio opublikowanego na stronie). Raporty z przeprowadzonych badań powinny być umieszczone w odpowiednich modułach dokumentacji i przywołane odpowiednio,
 - tabelarycznym przeglądem wyników badań przeprowadzonych zgodnie z planem badań pediatrycznych (PIP), ze wskazaniem wniosków, do których zostały lub zostaną dołączone, kategorii wniosków, jak również ich miejsca w obecnie składanym wniosku.

* Z wyjątkiem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z art. 10, 10a, 13-16 lub art. 16a-16i dyrektywy 2001/83/WE lub art. 15 ust. 1, 4, 5 i art. 16 ust. 1, 2 oraz art. 17 ust. 2 art. 20a i art. 21 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (patrz art. 9 rozporządzenia 1901/2006).

Odpowiedzi na pytania

Przy udzielaniu odpowiedzi na pytania (np. dnia 60 w przypadku procedury wzajemnego uznania MRP) podmiot odpowiedzialny powinien załączyć do tego punktu dokument, który będzie zawierał pytania wraz z odpowiednio uporządkowanymi odpowiedziami.

Jeżeli odpowiedzi zawierają także nowe lub uaktualnione dane/dokumenty, dotyczące modułów 3, 4 lub 5, te dane/dokumenty należy umieścić w odpowiednich punktach modułów. Może to również dotyczyć modułu 1 (np. poprawione druki informacyjne) oraz modułu 2, jeżeli ze względu na te dane/dokumenty konieczne jest załączenie odpowiednich podsumowań lub przeglądów.

Dodatkowe dane

Zgodnie z opisanymi w rozdziale 7 wytycznych dla wnioskodawców (Notice to applicants Chapter 7) wymaganiami narodowymi może być konieczne dostarczenie dodatkowych danych do wniosków składanych w ww. procedurach.

Wymagania państw członkowskich w zakresie dodatkowych danych można znaleźć na stronie Komisji Europejskiej/Dyrekcji Generalnej ds. Przedsiębiorstw i Przemysłu:

<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2a>

W przypadku składania wniosku w formie papierowej w tym punkcie należy podać jedynie dodatkowe dane istotne dla danego państwa członkowskiego; dane trzeba podać w kolejności określonej w rozdziale 7 w odniesieniu do danego państwa członkowskiego.

Uwaga: Jeżeli dane te dotyczą modułów 2, 3, 4 lub 5, dokumenty należy umieścić także w odpowiednich częściach tych modułów.

Moduł 2 Podsumowania zawarte w CTD

- 2.1 - Spis treści CTD (Moduły 2-5)**
- 2.2 - Wprowadzenie**
- 2.3 - Ogólne podsumowanie jakości**
- 2.4 - Przegląd niekliniczny**
- 2.5 - Przegląd kliniczny**
- 2.6 - Streszczenie danych nieklinicznych**
- 2.7 - Podsumowanie kliniczne**

Moduł 2 Podsumowania zawarte w CTD

- 2.1. Spis treści CTD (moduły 2 - 5)
- 2.2. Wprowadzenie
- 2.3. Ogólne podsumowanie jakości - wprowadzenie
 - 2.3.S. Ogólne podsumowanie jakości - substancja czynna
 - 2.3.P. Ogólne podsumowanie jakości - produkt leczniczy
 - 2.3.A. Ogólne podsumowanie jakości - załączniki
 - 2.3.R. Ogólne podsumowanie jakości - informacje regionalne
- 2.4. Przegląd niekliniczny
- 2.5. Przegląd kliniczny
- 2.6. Streszczenie danych nieklinicznych
 - 2.6.1. Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tekstowej
 - 2.6.2. Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tabel
 - 2.6.3. Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tekstowej
 - 2.6.4. Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tabel
 - 2.6.5. Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tekstowej
 - 2.6.6. Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tabel
- 2.7. Podsumowania kliniczne
 - 2.7.1. Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych
 - 2.7.2. Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych
 - 2.7.3. Podsumowanie skuteczności klinicznej
 - 2.7.4. Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego
 - 2.7.5. Piśmiennictwo
 - 2.7.6. Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Moduł 3 Jakość

- 3.1. Spis treści modułu 3
- 3.2. Dane zasadnicze
- 3.3. Piśmiennictwo

Moduł 4 Sprawozdania z badań nieklinicznych

- 4.1. Spis treści modułu 4
- 4.2. Sprawozdania z badań
- 4.3. Piśmiennictwo

Moduł 5 Sprawozdania z badań klinicznych

- 5.1. Spis treści modułu 5
- 5.2. Tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych
- 5.3. Sprawozdania z badań klinicznych
- 5.4. Piśmiennictwo

2.2. Wprowadzenie

Ogólne wprowadzenie dotyczące produktu leczniczego obejmuje jego grupę farmakologiczną, mechanizm działania i propozycję zastosowania klinicznego. Wprowadzenie nie powinno zasadniczo przekraczać 1 strony.

2.3. Ogólne podsumowanie jakości

Ogólne podsumowanie jakości (Quality Overall Summary - QOS) jest podsumowaniem zgodnym z zakresem i zarysem danych zasadniczych przedstawionym w module 3 Jakość. QOS nie obejmuje informacji, danych lub uzasadnień, których nie włączono do modułu 3 i innych części CTD.

QOS powinien zawierać wystarczająco dużo informacji z każdej części, aby osoba oceniająca dokumentację dotyczącą jakości mogła uzyskać przegląd zawartości modułu 3. QOS powinien także uwzględniać krytyczne, kluczowe parametry produktu i zawierać uzasadnienie w przypadkach, w których nie postąpiono zgodnie z wytycznymi. Należy w nim także omówić kluczowe zagadnienia, łączące informacje z poszczególnych części modułu 3 z informacjami z innych modułów, a w szczególności kwalifikację zanieczyszczeń poprzez badania toksykologiczne omówione w module CTD-S, z odniesieniami do tomu i numeru strony w pozostałych modułach.

QOS nie powinien przekraczać 40 stron tekstu, bez tabel i rysunków. W przypadku produktów otrzymanych na drodze biotechnologii i produktów wytwarzanych przy użyciu bardziej skomplikowanych procesów dokument może być dłuższy, jednak nie powinien przekraczać 80 stron tekstu, bez tabel i rysunków.

Tekst napisany czcionką pochylą wskazuje, gdzie tabele, rysunki lub inne pozycje można bezpośrednio przenieść z modułu 3.

Wprowadzenie

Wprowadzenie obejmuje nazwę zastrzeżoną (proprietary name), nazwę powszechnie stosowaną (INN), nazwę substancji czynnej według Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczenia na język polski zawartego w Farmakopei Polskiej (jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, nazwę określającą Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym) lub nazwę potoczną (common name), nazwę wytwórcy, postaci farmaceutyczne, moce produktu leczniczego, drogę podania zgodnie z aktualną wersją wykazu terminów standardowych Farmakopei Europejskiej oraz proponowane wskazania.

2.3.S. Substancja czynna (nazwa, wytwórca)

2.3.S.1. Informacje ogólne (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się informacje z części 3.2.S.1.

2.3.S.2. Wytwarzanie (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się informacje z części 3.2.S.2:

- 1) informację o wytwórcy;
- 2) krótki opis procesu wytwarzania, łącznie z odniesieniem do materiałów wyjściowych, etapów krytycznych i powtórnego przetwarzania, oraz kontroli, które mają na celu uzyskanie substancji o odpowiedniej jakości w rutynowej i powtarzalnej produkcji;
- 3) schemat blokowy zgodny z przedstawionym w części 3.2.S.2.2;
- 4) opis pochodzenia materiału wyjściowego, opis materiału wyjściowego oraz surowców pochodzenia biologicznego używanych do wytwarzania substancji czynnej, zgodnie z opisem w części 3.2.S.2.3;
- 5) omówienie wyboru i uzasadnienie krytycznych etapów wytwarzania, kontroli procesu i kryteriów akceptacji. Wyszczególnienie produktów pośrednich na krytycznych etapach wytwarzania, zgodnie z opisem w części 3.2.S.2.4;
- 6) opis walidacji i oceny procesu, zgodnie z opisem w części 3.2.S.2.5;
- 7) krótkie podsumowanie najważniejszych zmian w procesie wytwarzania, jakie wprowadzono w fazie badań rozwojowych, oraz wnioski z ocen dokonywanych w celu stwierdzenia, czy produkt jest jednorodny, zgodnie z opisem w części 3.2.S.2.6. QOS zawiera także odniesienia do badań nieklinicznych i klinicznych, podczas których

stosowano serie wyprodukowane po wprowadzeniu zmian w procesie wytwarzania, jak podano w modułach CTD-S i CTD-E dokumentacji.

- 2.3.S.3. **Charakterystyka (nazwa, wytwórca)**
Nowa substancja chemiczna (New Chemical Entity - NCE)
Zamieszcza się podsumowanie interpretacji wyników badań potwierdzających daną strukturę i izomerię, zgodnie z opisem w części 3.2.S.3.1.
Gdy substancja czynna jest chiralna, należy zaznaczyć, czy w badaniach nieklinicznych i klinicznych użyto określonych stereoizomerów, czy mieszaniny stereoizomerów, ponadto należy podać informację na temat stereoizomeru substancji czynnej, który zostanie użyty w produkcie końcowym, przeznaczonym do wprowadzenia do obrotu.
Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech)
Zamieszcza się opis żądanej substancji i substancji pokrewnych oraz podsumowanie ogólnych właściwości, cech charakterystycznych i danych charakteryzujących, a w szczególności strukturę pierwszego i wyższych rzędów oraz aktywność biologiczną, jak opisano w części 3.2.S.3.1.
Nowa substancja chemiczna i substancja otrzymana na drodze biotechnologii
QOS zawiera podsumowanie danych na temat potencjalnych i istniejących zanieczyszczeń, powstających w trakcie syntezy, wytwarzania i rozkładu, przedstawia w skrócie podstawy dla ustalenia kryteriów akceptacji dla pojedynczych zanieczyszczeń i sumy zanieczyszczeń. QOS podsumowuje również poziomy zanieczyszczeń w seriach substancji czynnej, wykorzystywanych w badaniach nieklinicznych i klinicznych, jak też w typowych seriach wytwarzanych w proponowanym procesie na skalę przemysłową. W QOS uzasadnia się sposób ustalenia proponowanych limitów zanieczyszczeń.
Zamieszcza się tabelaryczne podsumowanie danych przedstawionych w części 3.2.S.3.2 z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.
- 2.3.S.4. **Kontrola substancji czynnej (nazwa, wytwórca)**
Zamieszcza się podsumowanie uzasadnienia specyfikacji, metod analitycznych i ich walidacji.
Zamieszcza się specyfikację z części 3.2.S.4.1 oraz tabelaryczne zestawienie badania serii, z części 3.2.S.4.4, wraz z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.
- 2.3.S.5. **Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, wytwórca)**
Zamieszcza się informacje z części 3.2.S.5, jeżeli ma to zastosowanie, w formie tabelarycznej.
- 2.3.S.6. **Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, wytwórca)** Zamieszcza się krótki opis i omówienie informacji z części 3.2.S.6.
- 2.3.S.7. **Trwałość (nazwa, wytwórca)**
Zamieszcza się streszczenie przeprowadzonych badań: warunki, serie, metody analityczne oraz krótkie omówienie wyników i wniosków, proponowane warunki przechowywania, termin ponownego badania lub okres ważności, jeżeli jest to właściwe, jak to opisano w części 3.2.S.7.1.
Zamieszcza się protokół badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia, zgodnie z opisem w części 3.2.S.7.2.
Zamieszcza się tabelaryczne zestawienie wyników badań trwałości z części 3.2.S.7.3 wraz z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.
- 2.3.P. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)**
- 2.3.P.1. **Opis i skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)**
Zamieszcza się informacje z części 3.2.P.1.
Podaje się skład z części 3.2.P.1.
- 2.3.P.2. **Badania rozwojowe nad produktem leczniczym (nazwa, postać farmaceutyczna)**
Zamieszcza się omówienie informacji i danych z części 3.2.P.2.
Zamieszcza się tabelaryczne podsumowanie składu preparatu używanego w badaniach klinicznych oraz profile uwalniania, jeżeli jest to właściwe.
- 2.3.P.3. **Wytwarzanie (nazwa, postać farmaceutyczna)**
Zamieszcza się informacje z części 3.2.P.3, czyli:
1) informację o wytwórcy;
2) krótki opis procesu wytwarzania oraz kontroli, które mają na celu uzyskanie produktu leczniczego o odpowiedniej jakości w rutynowej i powtarzalnej produkcji;

- 3) schemat blokowy zgodny z przedstawionym w części 3.2.P.3.3;
 - 4) krótki opis walidacji i oceny procesu, zgodnie z opisem w części 3.2.P.3.5.
- 2.3.P.4. Kontrola substancji pomocniczych (nazwa, postać farmaceutyczna)
Zamieszcza się krótkie podsumowanie dotyczące jakości substancji pomocniczych, zgodnie z opisem w części 3.2.P.4.
- 2.3.P.5. Kontrola produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)
Zamieszcza się podsumowanie uzasadnienia specyfikacji, metod analitycznych i ich walidacji oraz charakterystykę zanieczyszczeń.
Zamieszcza się specyfikacje z części 3.2.P.5.1. oraz tabelaryczne podsumowanie wyników badań serii z części 3.2.P.5.4 wraz z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.
- 2.3.P.6. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, postać farmaceutyczna)
Zamieszcza się informacje z części 3.2.P.6, jeżeli ma to zastosowanie, w formie tabelarycznej.
- 2.3.P.7. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)
Zamieszcza się krótki opis i omówienie informacji z części 3.2.P.7.
- 2.3.P.8. Trwałość (nazwa, postać farmaceutyczna)
Zamieszcza się streszczenie przeprowadzonych badań: warunki, serie, metody analityczne oraz krótkie omówienie wyników i wniosków z badań trwałości oraz analizę danych. Przedstawia się wnioski dotyczące warunków przechowywania oraz okresu ważności, a także, jeżeli ma to zastosowanie, warunków przechowywania i okresu ważności podczas stosowania. Zamieszcza się tabelaryczne zestawienie wyników badań trwałości z części 3.2.P.8.3 wraz z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.
Zamieszcza się protokół badań trwałości po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z opisem w części 3.2.P.8.2.

2.3.A. Załączniki

- 2.3.A.1. Pomieszczenia i wyposażenie produkcyjne (nazwa, wytwórca)
Produkty otrzymane na drodze biotechnologii
Zamieszcza się podsumowanie informacji podanych w części 3.2.A.1 na temat pomieszczeń i wyposażenia produkcyjnego.
- 2.3.A.2. Ocena bezpieczeństwa pod kątem przypadkowych zanieczyszczeń (nazwa, postać farmaceutyczna, wytwórca)
Zamieszcza się omówienie działań podejmowanych w celu kontroli czynników endogennych i przypadkowych zanieczyszczeń podczas produkcji.
Zamieszcza się tabelaryczne podsumowanie dotyczące czynników redukujących zanieczyszczenia wirusami z części 3.2.A.2.
- 2.3.A.3. Substancje pomocnicze

2.3.R. Informacje regionalne

Jeżeli ma to zastosowanie, przedstawia się krótki opis informacji charakterystycznych dla danego regionu, zgodnie z częścią 3.2.R.

2.3. Ogólne podsumowanie jakości - produkty lecznicze roślinne

Wprowadzenie

2.3.S. Substancja czynna (nazwa, wytwórca)

- 2.3.S.1. Informacje ogólne (nazwa, wytwórca)
- 2.3.S.2. Wytwarzanie (nazwa, wytwórca)
- 2.3.S.3. Charakterystyka (nazwa, wytwórca)
W przypadku substancji roślinnych i przetworów roślinnych zamieszcza się opis żądanej substancji i substancji pokrewnych oraz podsumowanie ogólnych właściwości, cech charakterystycznych i danych charakteryzujących zgodnie z częścią 3.1.
QOS (Ogólne podsumowanie jakości) powinno zawierać podsumowanie danych na temat potencjalnego zanieczyszczenia mikroorganizmami, produktami mikroorganizmów, pestycydami, metalami ciężkimi, skażenia radioaktywnego, zanieczyszczenia fumigantami itp.
- 2.3.S.4. Kontrola substancji czynnej (nazwa, wytwórca)

- 2.3.S.5. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, wytwórca)
- 2.3.S.6. Opakowanie bezpośrednio i system jego zamknięcia (nazwa, wytwórca)
- 2.3.S.7. Trwałość (nazwa, wytwórca)

2.4. Przegląd niekliniczny

Przegląd niekliniczny powinien stanowić kompleksową, ogólną, analizę informacji zawartych we Wspólnym Dokumentie Technicznym. Objętość przeglądu nieklinicznego nie powinna przekraczać 30 stron.

Wstęp

Przegląd niekliniczny powinien stanowić kompleksową i krytyczną ocenę danych farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych produktu leczniczego. Powinien uwzględniać istniejące wytyczne dotyczące sposobu prowadzenia badań, a każde odstępstwo od tych wytycznych powinno być omówione i uzasadnione. Należy omówić i uzasadnić strategię prowadzonych badań nieklinicznych. Należy określić status GLP przedstawionych badań nieklinicznych. Należy wskazać wszelkie związki pomiędzy uzyskanymi wynikami a charakterystyką jakości produktu leczniczego przeznaczonego dla ludzi, wynikami badań klinicznych lub efektami działania innych produktów pokrewnych.

Pomijając produkty lecznicze otrzymane na drodze biotechnologii, należy załączyć ocenę zanieczyszczeń oraz produktów rozkładu obecnych w substancji czynnej oraz produkcie leczniczym, łącznie z dostępnymi informacjami na temat ich potencjalnego działania farmakologicznego i toksykologicznego. Ocena ta powinna stanowić część uzasadnienia proponowanych granic zanieczyszczeń substancji, substancji czynnej i produktu leczniczego i powinna być opatrzona odsyłaczami do odpowiednich części w dokumentacji jakości. Należy omówić konsekwencje wszelkich różnic w chiralności, formie chemicznej i profilu zanieczyszczeń pomiędzy związkiem zastosowanym w badaniach nieklinicznych i produktem zgłoszonym do rejestracji. Dla produktów otrzymywanych na drodze biotechnologii ocenić należy porównywalność materiałów zastosowanych w badaniach nieklinicznych, klinicznych i zgłoszonych do rejestracji. Jeżeli produkt leczniczy zawiera nową substancję pomocniczą, należy ocenić przedstawione informacje dotyczące bezpieczeństwa z nią związanego.

Należy uwzględnić stosowne dane z piśmiennictwa i właściwości produktów pokrewnych. Jeżeli zamiast wykonywania badań podmiot odpowiedzialny odwołuje się do szczegółowych publikacji naukowych, powinien swoje stanowisko poprzeć odpowiednim uzasadnieniem, będącym przeglądem zastosowanych modeli badawczych i ich ewentualnych odstępstw od dostępnych wytycznych. Należy także omówić dostępność informacji na temat jakości serii substancji czynnej zastosowanych w badaniach, na które podmiot odpowiedzialny się powołuje.

Przegląd niekliniczny powinien zawierać odpowiednie odnośniki do tabelarycznego streszczenia wyników w następującej postaci: (Tabela X.X, badanie/numer raportu).

Zawartość, treść formatu strukturalnego i format strukturalny

Informacje zawarte w przeglądzie nieklinicznym przedstawia się w następującej kolejności:

- przegląd strategii badań nieklinicznych
- farmakologia
- farmakokinetyka
- toksykologia
- przegląd kompleksowy i wnioski
- spis cytowanego piśmiennictwa

Należy dokonać oceny badań przeprowadzonych w celu ustalenia właściwości farmakodynamicznych, mechanizmu działania, potencjalnych efektów niepożądanych i omówić jednocześnie znaczenie wszystkich pojawiających się problemów.

Ocena danych farmakokinetycznych, toksykokinetycznych i dotyczących metabolizmu powinna dotyczyć prawidłowości doboru metod analitycznych, modeli farmakokinetycznych i wyznaczonych parametrów. Należy zamieścić odnośniki do zawartych w samych badaniach farmakologicznych lub toksykologicznych bardziej szczegółowych informacji na temat niektórych zagadnień, takich jak:

wpływ stanów chorobowych, zmiany funkcji fizjologicznych, wytwarzanie przeciwciał przeciw badanemu produktowi, porównanie danych toksykokinetycznych u różnych gatunków. Należy omówić wszelkie ujawnione niespójności danych. Konieczne jest międzygatunkowe porównanie metabolizmu oraz porównanie narażenia układowego u zwierząt i ludzi, w tym AUC, C_{max} i innych stosownych parametrów, ze szczególnym podkreśleniem ograniczeń i przydatności badań nieklinicznych w aspekcie przewidywania potencjalnych działań niepożądanych mogących wystąpić u ludzi.

Należy określić czas wystąpienia, stopień ciężkości i czas trwania efektów toksycznych, ich zależność od zastosowanej dawki, stopień odwracalności lub nieodwracalności, różnice gatunkowe, różnice między płciami. Omówić trzeba istotne właściwości, szczególnie w odniesieniu do następujących zagadnień:

- farmakodynamika,
- objawy toksyczności,
- przyczyny śmierci,
- zmiany patomorfologiczne,
- aktywność genotoksyczna - budowa chemiczna danego związku, mechanizm działania, jego podobieństwo do innych znanych związków genotoksycznych,
- aktywność rakotwórcza w aspekcie budowy chemicznej związku, jego podobieństwa do znanych związków rakotwórczych dla człowieka, jego aktywności genotoksycznej i danych dotyczących narażenia,
- ryzyko działania rakotwórczego dla człowieka - jeżeli istnieją dane epidemiologiczne, należy je uwzględnić,
- płodność, rozwój zarodka i płodu, toksyczność przed- i pourodzeniowa,
- badania na zwierzętach młodocianych,
- konsekwencje stosowania przed ciążą i w czasie ciąży, w okresie karmienia, w okresie rozwoju potomstwa,
- tolerancja miejscowa,
- inne badania toksyczności i badania wykonane w celu wyjaśnienia szczególnych problemów.

Ocenę badań toksykologicznych należy przeprowadzić w określonym porządku logicznym, tak aby łączyła ona wszystkie istotne dane wyjaśniające pewne efekty i zjawiska. Ekstrapolację danych ze zwierząt na człowieka przeprowadza się z uwzględnieniem:

- zastosowanych gatunków zwierząt,
- liczby zastosowanych zwierząt,
- zastosowanych dróg podania,
- zastosowanych dawek,
- okresu podawania związku lub czasu trwania badania,
- narażenia układowego u poszczególnych gatunków przy najwyższym poziomie dawkowania niepowodującym wystąpienia efektów szkodliwych (NOAEL) w stosunku do narażenia człowieka otrzymującego najwyższe dawki zalecane do stosowania u ludzi; zaleca się przedstawienie odpowiednich tabel i wykresów podsumowujących te informacje,
- efektów działania substancji czynnej obserwowanych w badaniach nieklinicznych w odniesieniu do spodziewanych lub obserwowanych u ludzi.

Jeżeli zastosowano badania alternatywne do badań na całych zwierzętach, należy omówić ich wartość naukową.

Kompleksowy przegląd i wnioski na podstawie badań nieklinicznych określają właściwości produktu leczniczego przeznaczonego dla ludzi i pozwalają na sformułowanie logicznych, odpowiednio przedyskutowanych wniosków, potwierdzających bezpieczeństwo produktu leczniczego przeznaczonego do zastosowania klinicznego. Uwzględniając wyniki badań farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych, należy omówić znaczenie uzyskanych wyników odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u ludzi - odpowiednio do danych zamieszczonych w drukach informacyjnych.

2.5. Przegląd kliniczny

Wprowadzenie

Przegląd kliniczny ma zapewnić krytyczną analizę danych klinicznych zawartych w CTD. Przegląd kliniczny odnosi się do danych dotyczących stosowania produktu leczniczego przedstawionych w kompleksowym podsumowaniu klinicznym, do poszczególnych sprawozdań z badań (ICH E3) i do innych, istotnych sprawozdań. Przegląd kliniczny nie powinien jedynie streszczać tych danych, ale musi zawierać wnioski i wyjaśnienie znaczenia tych danych. Podsumowanie kliniczne przedstawia szczegółowe streszczenie informacji klinicznych zawartych w CTD, a Przegląd kliniczny zawiera szczegółowe omówienie i interpretację tych obserwacji, łącznie z wszelkimi innymi, istotnymi informacjami (jak np. istotne dane z badań na zwierzętach lub zagadnienia związane z jakością produktu, które mogą mieć konsekwencje kliniczne).

Przegląd kliniczny jest przeznaczony głównie do wykorzystania przez organy rejestracyjne w trakcie oceniania klinicznej części wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Dla pracowników organów rejestracyjnych, prowadzących analizę innych punktów wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, przegląd ten powinien stanowić także przydatne źródło odniesień do ogólnych wyników klinicznych. Przegląd kliniczny powinien opisywać zarówno mocne strony, jak i ograniczenia wyników programu rozwoju produktu leczniczego i opracowywania wyników badań, analizować korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego zgodnie z jego przeznaczeniem, opisywać, w jakim zakresie wyniki badań potwierdzają zapisy w istotnych częściach druków informacyjnych.

Aby przegląd kliniczny spełnił te cele, musi:

- zawierać opis i wyjaśnienie ogólnego podejścia do badań klinicznych nad produktem leczniczym, włącznie z najważniejszymi decyzjami w zakresie planowania badań.
- zawierać ocenę jakości programu i realizacji badań oraz oświadczenie na temat zgodności z wymaganiami GCP,
- przedstawiać zwięzły przegląd wyników badań klinicznych, łącznie z ich istotnymi ograniczeniami (np. brak porównań ze szczególnie istotnym aktywnym produktem porównawczym lub brak informacji na temat niektórych populacji pacjentów, istotnych punktów końcowych bądź też na temat stosowania w terapii wielolekowej),
- przedstawiać ocenę korzyści i ryzyka na podstawie wniosków z istotnych badań klinicznych, łącznie z omówieniem, na ile uzyskane wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uzasadniają prawidłowość proponowanej dawki i docelowego wskazania, a także ocenę, w jakim stopniu informacja dotycząca przepisywania produktu leczniczego i inne metody mogą zoptymalizować korzyści i ograniczyć ryzyko,
- omawiać szczególnie określone problemy związane ze skutecznością lub bezpieczeństwem, napotkane w trakcie prac rozwojowych, jak też sposoby dokonanej oceny i rozwiązania tych problemów,
- analizować nierozwiązane problemy, wyjaśniać, dlaczego nie powinno ich się uważać za bariery uniemożliwiające dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, opisywać plany rozwiązania tych problemów,
- wyjaśniać podstawy ważnych lub wyjątkowych aspektów zawartych w drukach informacyjnych.

Przegląd kliniczny powinien być dokumentem względnie krótkim, liczącym około 30 stron. Jego długość będzie jednak zależeć od stopnia złożoności wniosku. Zaleca się zamieszczanie w tekście wykresów i zwięzłych tabel, aby skrócić dokument i ułatwić jego zrozumienie. Nie należy powtarzać materiału przedstawionego w całości w innym miejscu dokumentacji; zaleca się natomiast podawanie odnośników do bardziej szczegółowych opisów w podsumowaniu klinicznym lub w module 5.

Spis treści

- 2.5.1. Uzasadnienie prac rozwojowych nad produktem leczniczym
- 2.5.2. Przegląd biofarmaceutyki
- 2.5.3. Przegląd farmakologii klinicznej
- 2.5.4. Przegląd skuteczności
- 2.5.5. Przegląd bezpieczeństwa
- 2.5.6. Wnioski na temat korzyści i ryzyka
- 2.5.7. Piśmiennictwo

Szczegółowe omówienie zawartości poszczególnych części przeglądu klinicznego

2.5.1. Uzasadnienie prac rozwojowych nad produktem leczniczym

Uzasadnienie prac rozwojowych nad produktem leczniczym powinno:

- określać klasę farmakologiczną produktu leczniczego,
- opisywać określony stan zaburzeń klinicznych/patofizjologicznych, który dany produkt ma leczyć, któremu ma zapobiegać lub który ma diagnozować (docelowe wskazanie),
- zwięźle podsumowywać naukowe uzasadnienie prac badawczych nad produktem leczniczym pod kątem określonych wskazań,
- zwięźle opisywać program badań klinicznych nad produktem leczniczym, w tym będących w toku i planowanych badań klinicznych, oraz podstawę dla decyzji o złożeniu wniosku na tym, a nie innym etapie programu; zwięźle opisywać plany wykorzystania zagranicznych danych klinicznych - ICH E5,
- wyjaśniać zgodność lub brak zgodności z aktualnymi, standardowymi, przyjętymi w badaniach naukowych metodami planowania, przeprowadzania i analizowania badań. Powinno być przytoczone stosowne piśmiennictwo. W przeglądzie należy przytoczyć wytyczne i zalecenia, przynajmniej obowiązujące w regionie lub regionach, w których przegląd kliniczny jest składany, i omówić jednocześnie sposób realizacji tych zaleceń. Przegląd powinien zawierać odniesienia do formalnych dokumentów doradczych, w szczególności takich jak protokoły oficjalnych spotkań, oficjalne wytyczne, pisma wystosowane przez organy rejestracyjne, przy czym kopie tych dokumentów załącza się w części modułu 5 zawierającej bibliografię.

2.5.2. Przegląd biofarmaceutyki

Niniejsza część ma przedstawiać krytyczną analizę wszelkich istotnych zagadnień związanych z biodostępnością, które mogłyby wpłynąć na skuteczność i bezpieczeństwo preparatów przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu, w szczególności zależność postaci i mocy produktu, różnice pomiędzy produktem leczniczym przeznaczonym do wprowadzenia do obrotu i produktami leczniczymi stosowanymi w badaniach klinicznych oraz wpływ pokarmu na ekspozycję.

2.5.3. Przegląd farmakologii klinicznej

Celem tej części jest przedstawienie w CTD krytycznej analizy farmakokinetyki (PK), farmakodynamiki (PD) i powiązanych danych z badań *in vitro*. Analiza ta uwzględnia wszystkie istotne dane i wyjaśnia, dlaczego i w jaki sposób dane te przemawiają na korzyść wyciągniętych wniosków. W analizie tej należy położyć szczególny nacisk na nietypowe wyniki oraz stwierdzone i potencjalne problemy bądź też podkreślić brak tych ostatnich. W tej części należy omówić:

- farmakokinetykę - przykłady: PK porównawcza u zdrowych osób, pacjentów i populacji szczególnych; PK w powiązaniu z czynnikami wewnątrzpochodnymi (np. wiek, płeć, rasa, upośledzenie funkcji nerek i wątroby) i zewnątrzpochodnymi (palenie tytoniu, jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych, dieta), szybkość i stopień wchłaniania; dystrybucja, w tym wiązanie się z białkami osocza; szczególne szlaki metaboliczne, w tym wpływ prawdopodobnego polimorfizmu genetycznego oraz tworzenie się aktywnych i nieaktywnych metabolitów; wydalanie; zmiany farmakokinetyki w czasie; zagadnienia z dziedziny stereochemii: klinicznie istotne interakcje farmakokinetyczne z innymi produktami leczniczymi lub innymi substancjami,
- farmakodynamikę, np. informacje na temat mechanizmu działania, w szczególności wiązanie się produktu leczniczego z określonym receptorem; początek i koniec działania; zależność korzystnych i niekorzystnych efektów farmakodynamicznych od dawki lub stężenia w osoczu - związki pomiędzy PK i PD; farmakodynamiczne uzasadnienie proponowanej dawki i odstępów czasu między kolejnymi dawkami; klinicznie istotne interakcje PD z innymi produktami leczniczymi lub substancjami czynnymi; możliwe różnice genetyczne w odpowiedzi na produkt leczniczy,
- interpretację i znaczenie wyników badań nad immunogennością, badań w dziedzinie mikrobiologii klinicznej lub innych badań PD charakterystycznych dla danej grupy produktów leczniczych, streszczonych w części 2.7.2.4 podsumowania klinicznego.

2.5.4. Przegląd skuteczności

W tej części ma być przedstawiona krytyczna analiza danych klinicznych istotnych dla skuteczności produktu leczniczego w populacji, dla której jest przeznaczony. Analiza powinna uwzględniać wszystkie istotne dane, zarówno pozytywne, jak i negatywne, a także wyjaśniać, dlaczego i w jaki sposób dane dowodzą prawidłowości zaproponowanych wskazań i informacji

podanych w drukach informacyjnych. Należy wskazać te badania, które uważa się za istotne dla oceny skuteczności, a także podać powody, dla których prawidłowo przeprowadzone i odpowiednio kontrolowane badania nie zostały uznane za istotne. Należy wymienić badania zakończone przed czasem i omówić ich znaczenie.

Ogólnie, należy uwzględnić następujące zagadnienia:

- istotne cechy populacji pacjentów, w tym cechy demograficzne, stadium choroby, wszelkie inne potencjalnie istotne zmienne, wszystkie istotne populacje pacjentów wyłączone z kluczowych badań, a także uczestnictwo dzieci i osób w podeszłym wieku (ICH E11 i E7). Należy poruszyć aspekty różnic pomiędzy badanymi populacjami oraz populacją, której zgodnie z przewidywaniami będzie podawany produkt leczniczy po jego wprowadzeniu do obrotu,
- konsekwencje programów badań, łącznie z doбором pacjentów, czasem trwania badań, wyborem punktów końcowych i grupy kontrolnej. Należy zwrócić szczególną uwagę na te punkty końcowe, z którymi wiąże się ograniczone doświadczenie. Należy uzasadnić wykorzystanie zastępczych punktów końcowych oraz omówić walidację wszelkich zastosowanych skal,
- w przypadku badań mających na celu sprawdzenie, czy badany produkt leczniczy spełnia warunek nie mniejszej skuteczności, należy przedstawić dowody potwierdzające, że badanie miało odpowiednią czułość, i uzasadniające dobór marginesu umożliwiającego sprawdzenie, czy badany produkt leczniczy spełnia warunek nie mniejszej skuteczności - ICH E10,
- metody statystyczne i wszelkie zagadnienia, które mogłyby wpłynąć na interpretację wyników badań (np. ważne modyfikacje sposobu zaprojektowania badania, łącznie z oceną punktów końcowych i planowanymi analizami, zgodnie z zapisami w oryginalnym protokole; uzasadnienie dla wszelkich nieplanowanych analiz; procedury postępowania z brakującymi danymi; korekty uwzględniające liczne punkty końcowe,
- podobieństwa i różnice wyników różnych badań lub wyników uzyskanych w różnych podgrupach pacjentów objętych badaniami oraz ich wpływ na interpretację danych dotyczących skuteczności,
- zaobserwowane korelacje pomiędzy skutecznością, dawką i zalecanym sposobem dawkowania dla każdego wskazania, zarówno w populacji ogólnej, jak i w różnych podgrupach pacjentów - ICH E4,
- w stosownych przypadkach uzasadnienie, że dane pochodzące z jednego regionu będą odpowiednie dla innego regionu - ICH E5,
- w przypadku produktów przeznaczonych do długotrwałego przyjmowania - wyniki dotyczące skuteczności powiązane z długotrwałym utrzymaniem skuteczności oraz określeniem dawkowania w dłuższym okresie. Należy uwzględnić możliwość pojawienia się tolerancji,
- dane sugerujące, że można uzyskać lepsze wyniki leczenia, monitorując stężenia produktu leczniczego w osoczu, łącznie z dokumentacją na temat optymalnego zakresu stężeń w osoczu,
- znaczenie kliniczne obserwowanych efektów;
- charakter i wielkość spodziewanych korzyści klinicznych oraz uzasadnienie dla takich oczekiwań, jeżeli za podstawę zostały przyjęte zastępcze punkty końcowe,
- skuteczność w populacjach specjalnych. Jeżeli stwierdzana skuteczność nie jest poparta dostatecznymi danymi klinicznymi w danej populacji, należy przedstawić uzasadnienie dla ekstrapolowania wyników skuteczności w populacji ogólnej.

2.5.5. Przegląd bezpieczeństwa

Celem tej części jest przedstawienie zwięzłej, krytycznej analizy danych na temat bezpieczeństwa, ze zwróceniem uwagi, w jaki sposób wyniki potwierdzają i uzasadniają zapisy zawarte w drukach informacyjnych. Krytyczna analiza bezpieczeństwa powinna uwzględniać następujące zagadnienia:

- charakterystykę działań niepożądanych w danej klasie farmakologicznej; należy opisać rozwiązania zastosowane w celu monitorowania podobnych działań,
- specjalne rozwiązania w zakresie monitorowania poszczególnych działań niepożądanych (np. związanych ze wzrokiem, wydłużenie odstępu QT),
- istotne informacje na temat toksyczności u zwierząt oraz jakości produktu; należy uwzględnić wyniki, które wpływają lub mogą wpływać na ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu

- lecniczego w praktyce klinicznej,
- rodzaj populacji pacjentów i zakres ekspozycji, zarówno ze strony produktu leczniczego badanego, jak i terapii kontrolnych; należy uwzględnić ograniczenia bazy danych dotyczących bezpieczeństwa, np. związanych z kryteriami włączenia/wykluczenia i charakterystyką demograficzną pacjentów biorących udział w badaniu, oraz omówić konsekwencje takich ograniczeń w kontekście przewidywanego bezpieczeństwa produktu leczniczego wprowadzonego do obrotu,
 - zwykle występujące i niekwalifikowane jako ciężkie zdarzenia niepożądane, z odwołaniami do zestawień tabelarycznych tego typu działań, w odniesieniu do produktu leczniczego badanego i produktów leczniczych stosowanych jako kontrolne, przedstawionych w podsumowaniu klinicznym. Omówienie powinno być zwarte i powinno dotyczyć działań o częstości występowania względnie wysokiej, większej niż obserwowana w przypadku placebo oraz działań, co do których wiadomo, że występują u osób stosujących aktywną kontrolę, lub po podaniu innych produktów leczniczych należących do tej samej klasy terapeutycznej. Szczególnie istotne są działania, które występują znacznie częściej lub znacznie rzadziej bądź też są bardziej problematyczne (pod względem czasu utrzymywania się oraz stopnia nasilenia) w przypadku produktu leczniczego badanego oraz w przypadku produktów leczniczych podawanych w grupach z aktywną kontrolą,
 - ciężkie zdarzenia niepożądane (odwołania do odpowiednich danych tabelarycznych z Podsumowania klinicznego). W tej części należy omówić bezwzględną liczbę i częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym zgonów, oraz inne istotne zdarzenia niepożądane (np. zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia lub do zmiany dawki), a także porównanie wyników po podaniu produktu leczniczego badanego i po zastosowaniu preparatów kontrolnych. Należy podać wszelkie wnioski dotyczące związku przyczynowego (lub jego braku) z produktem leczniczym. Należy uwzględnić wyniki badań laboratoryjnych odzwierciedlające rzeczywiste lub możliwe, poważne medyczne skutki leczenia,
 - podobieństwa i różnice wyników uzyskanych w różnych badaniach oraz ich wpływ na interpretację danych dotyczących bezpieczeństwa,
 - wszelkie różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach populacyjnych, obejmujących podgrupy wydzielone na podstawie czynników demograficznych, masy ciała, współistniejących chorób, jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych lub polimorficznego metabolizmu,
 - związek zdarzeń niepożądanych z dawką, schematem dawkowania i czasem trwania leczenia,
 - bezpieczeństwo w trakcie długotrwałego przyjmowania - E1A,
 - metody zapobiegania, łagodzenia lub leczenia zdarzeń niepożądanych,
 - reakcje spowodowane przedawkowaniem, potencjalnym uzależnieniem, nasilaniem się objawów po zaprzestaniu leczenia, nadużywaniem produktu leczniczego bądź też brak danych dotyczących tych zagadnień,
 - doświadczenie związane z obecnością produktu leczniczego na rynku światowym; należy w skrócie omówić następujące zagadnienia:
 - zakres doświadczenia na całym świecie,
 - wszelkie zidentyfikowane nowe lub odmienne problemy z bezpieczeństwem,
 - wszelkie działania organów rejestracyjnych związane z bezpieczeństwem,
 - uzasadnienie dla stwierdzenia, że dane pochodzące z jednego regionu będą odpowiednie do wykorzystania w innym regionie (ICH E5).

2.5.6. Wnioski w zakresie korzyści i ryzyka

Celem tej części jest połączenie w całość wszystkich wniosków zamieszczonych w poprzednich częściach, dotyczących biofarmaceutyki, farmakologii klinicznej, skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego, oraz ogólne oszacowanie korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania tego produktu w praktyce klinicznej. Należy tu również omówić konsekwencje wszelkich odstępstw od informacji lub wytycznych zawartych w przepisach oraz wszelkie istotne ograniczenia w zakresie dostępu do danych. Ocena ta powinna dotyczyć istotnych aspektów proponowanej treści druków informacyjnych. W tej części należy także uwzględnić ryzyko i korzyści wynikające ze stosowania produktu leczniczego w porównaniu z dostępnymi alternatywnymi metodami leczenia lub brakiem leczenia w przypadku chorób, w których brak jakiegokolwiek leczenia stanowi opcję możliwą do zaakceptowania z medycznego punktu

widzenia; część ta powinna jasno przedstawić przewidywane miejsce produktu leczniczego w arsenale produktów leczniczych przeznaczonych dla danego wskazania. Jeżeli istnieją pewne rodzaje ryzyka w przypadkach osób innych niż osoby, które będą otrzymywać produkt leczniczy, należy je omówić (np. ryzyko pojawienia się opornych na produkt leczniczy szczepów bakteryjnych w przypadku powszechnego stosowania antybiotyku w leczeniu łagodnych chorób). Nie należy tu jednak przytaczać ponownie analiz przedstawionych w poprzednich punktach. Tę część można potraktować skrótowo, gdy nie stwierdzono żadnych szczególnych problemów i produkt leczniczy należy do dobrze poznanej klasy farmakologicznej.

Zakłada się, że analiza korzyści i ryzyka będzie zasadniczo zwięzła, ale powinna zawierać najważniejsze wnioski i problemy związane z każdym z poniższych punktów:

- skuteczność produktu leczniczego w każdym proponowanym wskazaniu,
- istotne obserwacje związane z bezpieczeństwem i wszelkie sposoby ewentualnego zwiększenia bezpieczeństwa,
- zależności dawka-odpowiedź i dawka-toksyczność; optymalne zakresy dawek i schematy dawkowania,
- skuteczność i bezpieczeństwo w subpopulacjach, np. podzielonych według wieku, płci, cech etnicznych, funkcjonowania narządów, stopnia ciężkości choroby i polimorfizmu genetycznego,
- dane dotyczące dzieci w różnych grupach wiekowych, jeżeli zachodzi taka potrzeba, jak też wszelkie plany programu rozwojowego dotyczącego leczenia dzieci,
- wszelkie rodzaje ryzyka wystąpienia u pacjenta znanych i potencjalnych interakcji, w tym interakcji produktu leczniczego z pokarmami i z innymi produktami leczniczymi, jak też zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego,
- wszelkie ewentualne skutki podania produktu leczniczego, które mogłyby wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi maszyn.

Wybrane przykłady zagadnień i problemów, które mogłyby uzasadniać konieczność przedstawienia bardziej szczegółowego omówienia korzyści i ryzyka:

- produkt leczniczy przeznaczony jest do leczenia choroby, która nie jest chorobą śmiertelną, jednak cechuje się stwierdzoną lub ewentualną dużą toksycznością, np. jest zdecydowanie rakotwórczy, teratogenny, proarytmiczny (wpływ na odstęp QT) lub ewentualnie hepatotoksyczny,
- proponowane stosowanie opiera się na zastępczym punkcie końcowym i występuje dobrze udokumentowana znaczna toksyczność,
- bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego wymaga potencjalnie trudnego wyboru lub podejścia terapeutycznego, do którego niezbędne są specjalna wiedza lub doświadczenie lekarza, bądź też przeszkolenie pacjenta.

2.5.7. Piśmiennictwo

Należy dołączyć wykaz wykorzystanych pozycji z piśmiennictwa, w sposób zgodny z zasadami Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals przyjętymi przez Międzynarodowy Komitet Redaktorów Czasopism Medycznych¹⁾ lub z systemem stosowanym w Chemical Abstracts. Kopie wszystkich pozycji z piśmiennictwa cytowanych w przeglądzie klinicznym należy zamieścić w części 5.4. w module 5.

2.6. Streszczenie danych nieklinicznych

Tabelaryczne i pisemne streszczenia danych nieklinicznych

Wytyczne do pisemnych streszczeń danych nieklinicznych

Wstęp

Wytyczne stanowią wskazówki do przygotowania pisemnych streszczeń nieklinicznych danych farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych. Nie wskazują wymaganych badań. Określają jedynie odpowiedni format prezentacji uzyskanych danych nieklinicznych.

Wytyczne przedstawiają kolejność i zawartość części pisemnych streszczeń danych nieklinicznych. Należy położyć nacisk na fakt, iż wytyczne nie obejmują wszelkich możliwych ewentualności, zaś główny sens i wyraźna koncentracja na potrzebach dostosowywania stanowią najlepsze wytyczne

dla stworzenia odpowiedniego dokumentu. W celu jak najlepszego przedstawienia informacji i ułatwienia zrozumienia i oceny wyników, podmiot odpowiedzialny może dokonywać własnych modyfikacji formatu.

Jeżeli jest to właściwe, omawia się efekty zależne od wieku i płci. Przedstawia się istotne spostrzeżenia dotyczące stereoizomerów i metabolitów, jeżeli takie występują. Należy konsekwentnie stosować te same jednostki w pisemnych streszczeniach danych nieklinicznych lub zamieścić tabele zawierające zależności pomiędzy zastosowanymi jednostkami.

W częściach dyskusje i wnioski zgromadzone są informacje z zakresu badań i gatunków oraz porównane jest narażenie zwierząt i ludzi po podaniu dawki maksymalnej.

Ogólna prezentacja zagadnień

Kolejność przedstawiania informacji w obrębie poszczególnych punktów.

Jeżeli to możliwe, badania in vivo powinny być poprzedzone badaniami in vitro. Jeżeli w częściach "Farmakokinetyka" i "Toksykologia" występuje wiele badań tego samego typu, należy je uporządkować w zależności od gatunku, drogi podania, a następnie - od czasu trwania; jako pierwsze opisuje się badania trwające najkrócej.

Gatunki zwierząt omawia się w następującej kolejności:

- mysz
- szczur
- chomik
- inne gryzonie
- królik
- pies
- naczelne
- inne ssaki nienależące do gryzoni
- gatunki niebędące ssakami

Drogi podania omawia się w następującej kolejności:

- droga przewidziana do stosowania u człowieka
- podanie doustne
- podanie dożylnie
- podanie domięśniowe
- podanie dootrzewnowe
- podanie podskórne
- podanie wziewne
- podanie miejscowe
- inne

Zastosowanie tabel i rycin

Jakkolwiek pisemne streszczenia danych nieklinicznych powinny składać się głównie z tekstu, niektóre przedstawiane informacje mogą być bardziej czytelne w ujęciu tabelarycznym lub przedstawione na rycinach. Przykłady formatów, które mogą być zamieszczone w pisemnych streszczeniach, przedstawiono w załączniku A.

Dla określenia optymalnej struktury pisemnych streszczeń tabele i ryciny można zamieścić w tekście lub mogą też być zgrupowane na końcu każdego pisemnego streszczenia danych nieklinicznych.

W tekście umieszcza się odsyłacz do Tabelarycznego streszczenia danych, w następującej postaci: (Tabela XX, numer badania/sprawozdania).

Objętość pisemnych streszczeń danych nieklinicznych

Pomimo braku formalnych ograniczeń co do objętości pisemnych streszczeń danych nieklinicznych zaleca się, aby całkowita objętość trzech pisemnych streszczeń danych nieklinicznych nie przekraczała 100-150 stron.

Kolejność streszczeń pisemnych i tabelarycznych

Zaleca się następującą kolejność streszczeń:

- wprowadzenie
- pisemne streszczenie danych farmakologicznych
- tabelaryczne streszczenie danych farmakologicznych
- pisemne streszczenie danych farmakokinetycznych
- tabelaryczne streszczenie danych farmakokinetycznych
- pisemne streszczenie danych toksykologicznych
- tabelaryczne streszczenie danych toksykologicznych

Wytyczne do tabelarycznych streszczeń danych nieklinicznych

Zaleca się, aby tabelaryczne streszczenia danych zawartych w części nieklinicznej CTD były przygotowane zgodnie ze schematem przedstawionym w wytycznych. Jeżeli jest to uzasadnione, podmiot odpowiedzialny może modyfikować przyjęty schemat, aby ułatwić zrozumienie i ocenę wyników.

Wytyczne nie wskazują wymaganych badań, określają sposób prezentacji wyników w postaci tabel. W uzasadnionych przypadkach podmiot odpowiedzialny może dodawać pewne zagadnienia lub usuwać inne z przytoczonych wzorów. Jedna tabela może zawierać wyniki z kilku badań lub wyniki z jednego badania można przedstawiać w kilku tabelach.

Zalecane do prezentowania w tabelarycznym streszczeniu danych nieklinicznych schematy tabel przedstawiono w załącznikach B i C. Załącznik B zawiera szablony stosowane przy przygotowywaniu tabel. Szablony zawierają przypisy (kursywą) objaśniające sposób ich przygotowania. (Informacje zapisane kursywą mogą zostać usunięte po przygotowaniu tabel.) Załącznik C przedstawia przykłady streszczeń tabelarycznych. Dostarczają one dodatkowych wskazówek dotyczących zawartości tabel w streszczeniach tabelarycznych. Jednakże decyzja dotycząca wyboru najlepszej możliwej formy prezentacji danych dla każdego produktu należy do odpowiedzialnego podmiotu. Należy wziąć pod uwagę, że w niektórych regionach przegląd streszczeń tabelarycznych (wraz ze streszczeniami pisemnymi) jest głównym przeglądem informacji nieklinicznych. Prezentacja danych w formie przedstawionej w szablonach i przykładach zapewnia wystarczający poziom dostępnych szczegółów i dostarcza zwięzłego przeglądu odpowiednich informacji.

Badania wykonane na zwierzętach niedojrzałych podaje się w formie tabel z zastosowaniem szablonów odpowiednich dla tego typu badań.

Przygotowując tabelaryczne streszczenia danych nieklinicznych, należy zachować kolejność zastosowaną w pisemnych streszczeniach danych nieklinicznych.

Zawartość pisemnych i tabelarycznych streszczeń danych nieklinicznych

2.6.1. Wprowadzenie

Celem tego punktu powinno być zapoznanie recenzenta z produktem leczniczym i jego proponowanym zastosowaniem klinicznym. W części tej podaje się:

- zwięzłą informację dotyczącą budowy farmaceutycznej (najlepiej, jeżeli jest to możliwe, załączyć rycinę przedstawiającą budowę produktu leczniczego) i jego właściwości farmakologicznych,
- informacje dotyczące proponowanych wskazań klinicznych produktu leczniczego, dawkowania i czasu leczenia.

2.6.2. Pisemne streszczenie danych farmakologicznych

W części pisemne streszczenia danych farmakologicznych informacje przedstawia się w następującej kolejności:

- zwięzłe podsumowanie
- farmakodynamika związana ze wskazaniami
- farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami
- farmakologia bezpieczeństwa
- farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego
- dyskusja i wnioski

- tabele i ryciny (tutaj albo załączone w tekście)
- 2.6.2.1. Zwięzłe podsumowanie

Główne spostrzeżenia z badań farmakologicznych należy zwięzłe podsumować i ocenić na około 2-3 stronach. Część ta powinna rozpocząć się krótkim opisem zawartości pakietu danych farmakologicznych i wskazaniem istotnych aspektów, takich jak włączenie lub wyłączenie szczególnych danych, na przykład brak odpowiedniego modelu zwierzęcego.
- 2.6.2.2. Farmakodynamika związana ze wskazaniami

W punkcie tym należy omówić i ocenić badania farmakodynamiczne* efektów związanych ze wskazaniami. O ile to możliwe, przydatne może być powiązanie danych farmakologicznych produktu leczniczego, takich jak selektywność, bezpieczeństwo, siła działania, z dostępnymi na temat produktów leczniczych z tej samej grupy.
- 2.6.2.3. Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami

W punkcie tym należy podsumować wyniki badań nad efektami farmakodynamicznymi niezwiązanymi ze wskazaniami*. O ile to możliwe, należy je omówić według układów narządowych.
- 2.6.2.4. Farmakologia bezpieczeństwa

W tej części należy omówić i ocenić dane dotyczące farmakologii bezpieczeństwa²⁾. W niektórych przypadkach dane dotyczące oddziaływania farmakodynamicznego niezwiązanego ze wskazaniami pozwalają przewidzieć lub oszacować potencjalne działania niepożądane mogące wystąpić u ludzi. W takich przypadkach badania farmakodynamiki niezwiązanej ze wskazaniami i farmakologii bezpieczeństwa należy omówić łącznie.
- 2.6.2.5. Farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego

Jeżeli takie wykonano, badania farmakodynamicznych interakcji produktu leczniczego należy omówić w tej części.
- 2.6.2.6. Dyskusja i wnioski

Należy przeprowadzić ocenę farmakologiczną oraz znaczenie powstałych problemów.
- 2.6.2.7. Tabele i ryciny

Tabele tekstowe i ryciny należy zamieścić w odpowiednich miejscach tekstu streszczeń lub na końcu streszczenia.
- 2.6.3. Tabelaryczne streszczenie danych farmakologicznych

Wzór tabelarycznego streszczenia danych farmakologicznych określa załącznik B.
- 2.6.4. Pisemne streszczenie danych farmakokinetycznych

Kolejność omawiania danych w Pisemnym streszczeniu danych farmakokinetycznych jest następująca:

 - zwięzłe podsumowanie
 - metody analityczne
 - wchłanianie
 - dystrybucja
 - metabolizm
 - wydalanie
 - farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego
 - inne badania farmakokinetyczne
 - dyskusja i wnioski
 - tabele i ryciny (tutaj albo załączone w tekście)
- 2.6.4.1. Zwięzłe podsumowanie

Omówienie głównych spostrzeżeń z badań farmakokinetycznych należy przedstawić zwięzłe w dokumencie nieprzekraczającym 3 stron. Część ta powinna rozpoczynać się krótkim opisem zakresu oceny farmakokinetycznej, w której w szczególności przedstawia się informację, czy w badaniach farmakologicznych i toksykologicznych zastosowano te same gatunki i szczepy zwierząt oraz czy skład podawanego preparatu był podobny lub taki sam.
- 2.6.4.2. Metody analityczne

Ta część powinna zawierać zwięzłe podsumowanie metod analitycznych zastosowanych do badania prób biologicznych, z włączeniem ustalenia granicy oznaczalności zastosowanej metody analitycznej. Jeżeli jest to możliwe, w tej części należy omówić dane dotyczące walidacji metod analitycznych i trwałości prób biologicznych. Potencjalny wpływ różnych metod analizy na interpretację wyników omawia się w dalszych punktach.

- 2.6.4.3. Wchłanianie
Należy przedstawić podsumowanie następujących danych:
- wchłanianie - stopień i szybkość wchłaniania, badania in vitro i in situ
 - parametry kinetyczne, biorównoważność i/lub biodostępność - badania farmakokinetyczne w surowicy, osoczu lub krwi
- 2.6.4.4. Dystrybucja
Należy przedstawić podsumowanie następujących danych:
- badanie rozmieszczenia w tkankach
 - badanie wiązania i dystrybucji w komórkach krwi
 - badania przenikania przez łożysko
- 2.6.4.5. Metabolizm - porównanie międzygatunkowe
Należy przedstawić podsumowanie następujących danych:
- budowa chemiczna i ilościowy udział metabolitów w próbie biologicznej
 - możliwe szlaki metaboliczne
 - metabolizm przedukładowy (żołądkowo-jelitowo-wątrobowy efekt pierwszego przejścia)
 - badania metabolizmu in vitro, z uwzględnieniem udziału cytochromu P 450
 - indukcja i hamowanie aktywności enzymów
- 2.6.4.6. Wydalanie
Należy przedstawić podsumowanie następujących danych:
- drogi i stopień wydalania
 - wydalanie z mlekiem
- 2.6.4.7. Farmakokinetyczne interakcje produktu leczniczego
Jeżeli przeprowadzono badania niekliniczne farmakokinetycznych interakcji produktu leczniczego in vitro i in vivo, należy przedstawić zwięzłe podsumowanie.
- 2.6.4.8. Inne badania farmakokinetyczne
Jeżeli wykonano badania z zastosowaniem nieklinicznych modeli chorób, w szczególności u zwierząt z zaburzeniami funkcji nerek, należy przedstawić podsumowanie.
- 2.6.4.9. Dyskusja i wnioski
Należy przedstawić ocenę danych farmakokinetycznych i omówienie znaczenia wszystkich odnotowanych spostrzeżeń.
- 2.6.4.10. Tabele i ryciny
Tabele i ryciny tekstowe zamieszcza się w tekście lub na końcu streszczenia.
- 2.6.5. Tabelaryczne streszczenie danych farmakokinetycznych
Wzór tabelarycznego streszczenia danych farmakokinetycznych określa załącznik B.
- 2.6.6. Pisemne streszczenie danych toksykologicznych
Kolejność omawiania danych w pisemnym streszczeniu danych toksykologicznych jest następująca:
- zwięzłe podsumowanie
 - toksyczność po podaniu jednorazowym
 - toksyczność po podaniu wielokrotnym
 - genotoksyczność
 - rakotwórczość
 - toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa
 - badania zwierząt młodocianych
 - tolerancja miejscowa
 - inne badania toksyczności
 - dyskusja i wnioski
 - tabele i ryciny (tutaj albo załączone w tekście)
- 2.6.6.1. Zwięzłe podsumowanie
Omówienie spostrzeżeń z badań toksykologicznych należy przedstawić w zwięzłej formie, w dokumencie nieprzekraczającym 6 stron. W tym punkcie zakres oceny toksykologicznej może być określony za pomocą tabeli zestawiającej główne badania toksykologiczne; nie umieszcza się w niej wyników badań, na przykład:

PROGRAM BADAŃ TOKSYKOLOGICZNYCH

Typ badania i czas trwania	Droga podania	Gatunek	Związek podany*
Podanie jednorazowe	po i iv	szczur i mysz	Związek macierzysty
Podanie jednorazowe	50 i iv	szczur i mysz	Metabolit X
Podanie wielokrotne	po	szczur i pies	Związek macierzysty
1 miesiąc	po	szczur	Związek macierzysty
6 miesięcy	po	pies	Związek macierzysty
9 miesięcy			
itp.			

* Tę kolumnę załącza się jedynie w przypadku badania metabolitów.

Zakres oceny toksykologicznej opisuje się w stosunku do proponowanego zastosowania klinicznego. Zamieszcza się komentarz odnośnie do spełnienia wymagań GLP.

2.6.6.2. Toksyczność po podaniu jednorazowym

Omówienie danych z badań po podaniu jednorazowym należy przedstawić w porządku według zastosowanego gatunku i drogi podania. W niektórych przypadkach może być pomocne przedstawienie danych w formie tabeli.

2.6.6.3. Toksyczność po podaniu wielokrotnym, łącznie z odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi

Badania należy omówić w porządku według gatunku, drogi podania, czasu trwania, z podaniem zwięzłych informacji o metodycie i z podkreśleniem istotnych spostrzeżeń, w szczególności dotyczących charakteru i stopnia toksyczności wobec narządów docelowych, dawki (narażenia) i zależności odpowiedzi od dawki, najwyższej dawki niewywołującej efektów szkodliwych. Badania wstępne mogą być omówione mniej szczegółowo, przy czym badania podstawowe bezwzględnie muszą spełniać zasady GLP określone w wytycznej ICH M3.

2.6.6.4. Genotoksyczność

Omówienie badań przedstawia się w następującym porządku:

- badania in vitro na komórkach innych niż komórki ssaków
- badania in vitro na komórkach ssaków
- badania in vivo na ssakach, łącznie z odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi
- inne układy

2.6.6.5. Rakotwórczość, łącznie z odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi

Przedstawia się krótkie uzasadnienie wyjaśniające wybór metody badania i podstawy wyboru wysokiej dawki. Poszczególne badania opisuje się w następującym porządku:

- badania długookresowe według zastosowanego gatunku, włączając badania zakresu dawkowania, jeżeli badanie to nie mogło być odpowiednio wykonane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym lub w badaniach farmakokinetycznych
- badania krótkookresowe lub średniookresowe, z włączeniem badań zakresu dawkowania, jeżeli badanie to nie mogło być odpowiednio wykonane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym lub w badaniach farmakokinetycznych
- inne badania

2.6.6.6. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, łącznie z badaniami zakresu dawkowania i odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi

Badania opisuje się w następującej kolejności, podając zwięźle szczegóły dotyczące metodyki i podkreślając istotne spostrzeżenia:

- płodność i wczesny rozwój zarodka
- rozwój zarodka i płodu
- rozwój przed- i pourodzeniowy, z uwzględnieniem stanu funkcjonalnego organizmu matki
- badania obejmujące podawanie produktu leczniczego potomstwu (zwierzęta młodociane) i dalszą ocenę potomstwa, jeżeli badania takie prowadzono

Jeżeli zastosowano inny schemat badań, podtytuły należy również odpowiednio zmienić.

- 2.6.6.7. Tolerancja miejscowa
Jeżeli wykonano badania tolerancji miejscowej, należy je omówić w porządku według gatunku, drogi podania, czasu trwania, podając zwięźle szczegóły dotyczące metodyki i podkreślając istotne spostrzeżenia.
- 2.6.6.8. Inne badania toksyczności, jeżeli dotyczy
Jeżeli wykonano inne badania, powinny one zostać podsumowane. Jeżeli dotyczy, należy podać uzasadnienie wykonania badania.
- antygenowość
 - immunotoksyczność
 - badania mechanizmu działania, jeżeli nie były omawiane gdzie indziej
 - uzależnienie
 - badania metabolitów
 - badania zanieczyszczeń
 - inne badania
- 2.6.6.9. Dyskusja i wnioski
Należy przedstawić ocenę danych toksykologicznych i omówienie znaczenia wszystkich istotnych spostrzeżeń. Zalecane jest przedstawienie tabel i rycin podsumowujących omawiane informacje.
- 2.6.6.10. Tabele i ryciny
Tabele i ryciny tekstowe zamieszcza się w tekście lub na końcu streszczenia.
- 2.6.7. Tabelaryczne streszczenie danych toksykologicznych
Wzór tabelarycznego streszczenia danych toksykologicznych określa załącznik B.

- ¹⁾ Pierwsza wersja Jednolitych wymagań dotyczących prac złożonych do druku w czasopismach biomedycznych (ang. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) została sporządzona przez Vancouver Group i opublikowana w 1979 r.
- ²⁾ Definicje - zob. ICH Guideline 87, Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals, uwaga 2, str. 8.

Załącznik A

Przykłady tabel i rycin do pisemnego streszczenia wyników

Tabele i ryciny zawarte w załączniku A są umieszczone jedynie jako przykłady. Podmiot odpowiedzialny dostosowuje format tabel i rycin odpowiednio do danego produktu leczniczego. Piśmiennictwo dotyczące poszczególnych badań umieszcza się w tabeli lub w tekście. W tabelach podaje się wyniki oceny statystycznej wyników, jeżeli dotyczy.

Tabela X: Wiązanie związku X i jego głównych metabolitów oraz związków porównawczych z receptorami X₂ i X₃ człowieka

Związek	X ₂ K _{i1} (nM)	X ₂ K _{i2} (nM)	X ₃ K _{i1} (nM)	X ₃ K _{i2} (nM)
1	538	2730	691	4550
2	2699	1050	2,0	181
3	578	14,4	141	10400
4	20	100	10,7	7,9
5	2100	3,1	281	28
6	7,5	8,4	44	2,8
7	3,11	3,76	1,94	1,93

K₁ i K₂ przedstawiają (odpowiednio) wysokie i niskie powinowactwo miejsc wiążących (dane z badania numer).

Rysunek X: Wpływ wielokrotnego podawania związku X na ciśnienie krwi szczurów SHR^a

wzór

Czas (minuty)

Wpływ wielokrotnego podawania związku X na ciśnienie krwi szczurów SHR^a [poz. piśm.]. Hypotensyjne działanie 5-minutowego wlewu i.v. roztworu fizjologicznego soli (s) w porównaniu z wlewem i.v. X, 3mg/kg u szczurów SHR w następstwie wcześniejszego, 2-krotnego w ciągu doby, podawania roztworu fizjologicznego soli, 1ml/kg p.o. przez 7 (m) lub 14 (p) dni lub X, 25 mg/kg p.o. przez 7 (l) lub 14 (n) dni. Analizę istotności statystycznej wyników po wcześniejszym podawaniu roztworu fizjologicznego soli dokonano przy $p < 0,05$; wszystkich pozostałych przy $p < 0,01$. Wartości przedstawiono jako średnia \pm s.e.m.

SHR^a = spontaneous hypertensive rat (n = 5/grupę)

Tabela X: Niezależne od modelu parametry farmakokinetyczne związku X po jednorazowym, doustnym podaniu w dawkach 2.10 i 30 mg/kg u myszy [poz. piśm.]

Parametr (jednostki)	Wartość parametru					
	Samce			Samice		
Płeć						
Dawka (mg/kg)	2	10	30	2	10	30
C _{max} (ng/ml)	4,9	20,4	30,7	5,5	12,9	28,6
T _{max} (h)	0,8	0,4	0,3	0,4	0,5	0,3
AUC _{0-t} (ng•h/ml)	21,6	80,5	267	33,3	80	298
AUC _{0-inf} (ng•h/ml)	28,3	112	297	40,2	90	327

Parametry farmakokinetyczne wyznaczano dla każdego przedziału czasowego w osoczu zlewnym zebranym od 3 zwierząt.

Tabela X: Wydalanie materiału radioaktywnego w następstwie jednorazowego podania związku [¹⁴C]X samcom myszy [poz. piśm.]

Dawka (mg/kg) / droga podania	Procent podanej dawki		
	Mocz*	Kał	+
2,8 i.v.	88,1 \pm 7,4	5,5 \pm 0,7	93,6 \pm 6,9
8,8 p.o.	89,4 \pm 4,7	6,9 \pm 1,4	95,3 \pm 3,4

Wydalanie oznaczano w ciągu 168 h po podaniu.

Wartości podano jako średnia \pm S.D. (n = 5 dla p.o. i dla i.v.)

* - z włączeniem radioaktywności płynu po umyciu klatki (22,1 % - dla p.o. i 21,7 % - dla i.v.).

+ - z włączeniem radioaktywności organizmów zwierząt.

Tabela X: Stężenie materiału radioaktywnego w tkankach samców szczurów po jednorazowym dożylnym podaniu związku [^{14}C]X w dawce 1,75 mg/kg [poz. piśm.]

Tkanka	Stężenie (ng/g)*				
	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h
Krew	105	96,6	2,34	2,34	3,65
Osocze	142	175	3,12	nw	nw
Nadnercza	656	49,2	14,3	9,63	nw
Szpik kostny	359	31,5	nw	nw	nw
Mózg	116	9,37	nw	nw	nw
Oczy	124	28,9	4,69	nw	nw
Tkanka tłuszczowa	490	44,0	10,2	6,25	5,47
Serce	105	26,6	nw	nw	nw
Nerki	1.280	651	21,6	13,3	9,63
Jelito grube	570	2.470	39,3	12,0	nw
Wątroba	875	380	133	87,7	64,6
Płuca	234	59,1	7,55	nw	nw

* - ng związku X w przeliczeniu na wolną zasadę/g.

n = 5 zwierząt/przedział czasowy.

nw - nie wykryto.

Tabela X: Wydalanie materiału radioaktywnego u samców szczurów po jednorazowym podaniu związku [^{14}C]X [poz. piśm.]

Dawka (mg/kg)/ droga podania		Procent podanej dawki			Całkowita
		Mocz	Kał	Żółć	
1,75	i.v.	61,3 \pm 9,3	30,3 \pm 4,1	-	95,2 \pm 5,0
1,75	p.o.	57,4 \pm 3,8	37,0 \pm 3,4	-	95,2 \pm 1,5
2	p.o.	72,3 \pm 0,8	26,9 \pm 1,9	-	99,5 \pm 1,1
20	p.o.	23,5 \pm 6,3	0,5 \pm 0,2	76,0 \pm 5,9	100 \pm 0,8
220	p.o.	67,1 \pm 9,0	24,8 \pm 5,0	-	93,3 \pm 6,8

Wydalanie oznaczano w ciągu 168 h, u szczurów Wistar: wartości podano jako średnie \pm S.D. (n = 5);

- nie oznaczano; wartość całkowita uwzględnia radioaktywność organizmów zwierząt oraz płynu po umyciu klatki.

Tabela X: Porównawcze zestawienie danych farmakokinetycznych i narażenia układowego u myszy, szczurów, psów i pacjentów po doustnym podaniu związku X [poz. piśm.]

Gatunek (postać)	Dawka (mg/kg/dobę)	Narażenie układowe (osocze)		Pozycje piśmiennictwa
		C _{max} (ng/ml)	AUC (ng·h/ml) [#]	
Człowiek (tabletki)	0,48 ^{\$}	36,7	557	X
Mysz (roztwór)	8,8	68,9 (1,9)*	72,7 (0,2)*	Y
	21,9	267 (7,3)*	207 (0,5)*	
	43,8	430 (11,7)*	325 (0,7)*	
Szczur (roztwór)	50	479 (13,0)*	1,580 (2,8)*	Z
Pies (roztwór)	1,5	5,58 (0,2)*	15,9 (< 0,1)*	V
	5	24,8 (0,7)*	69,3 (0,1)*	
	15	184 (5,0)*	511 (0,9)*	

Dane dla zwierząt dotyczą samców oraz samic i przedstawiają wyniki po zakończeniu badań po codziennym, doustnym podawaniu wielokrotnym (przez 60 dni u myszy, 14 dni u szczura i 1 rok u psa). Dane uzyskane w badaniach na pacjentach (mężczyźni i kobiety) w następstwie dawkowania 3 razy/dobę przedstawiają wyniki po ekstrapolacji znormalizowanej dawki.

[#] - AUC₀₋₆ u myszy, AUC_{0-t} u szczura, psa oraz AUC₀₋₂₄ u człowieka (po znormalizowaniu dawki).

^{\$} - całkowita dawka dobową dla człowieka (po przyjęciu masy ciała 50 kg).

* - liczby w nawiasach oznaczają współczynnik narażenia zwierząt w porównaniu do ekspozycji pacjentów.

Tabela X: Częstość występowania zmian proliferacyjnych komórek śródmiąższowych (Leydiga) u szczurów [poz. piśm.]

Zmiany	Kontrola	Grupy dawkowania		
		3 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
Rozrost (tylko)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Gruzołak (tylko)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Gruzołak* Rozrost	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Całkowite*	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)

* Gruzołak lub/i rozrost.

Załącznik B

Szablony do tabelarycznego streszczenia danych nieklinicznych

2.6.3. Farmakologia

2.6.3.1. Farmakologia: przegląd

2.6.3.2. Farmakodynamika związana ze wskazaniami*

2.6.3.3. Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami*

2.6.3.4. Farmakologia bezpieczeństwa

- 2.6.3.5. Farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego*
- 2.6.5. Farmakokinetyka
 - 2.6.5.1. Farmakokinetyka: Przegląd
 - 2.6.5.2. Metody analityczne i sprawozdania z walidacji*
 - 2.6.5.3. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu jednorazowym
 - 2.6.5.4. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu wielokrotnym
 - 2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach
 - 2.6.5.6. Farmakokinetyka: Wiązanie z białkami osocza
 - 2.6.5.7. Farmakokinetyka: Badanie u samic ciężarnych i karmiących
 - 2.6.5.8. Farmakokinetyka: Inne badania dotyczące dystrybucji
 - 2.6.5.9. Farmakokinetyka: Metabolizm in vitro
 - 2.6.5.10. Farmakokinetyka: Metabolizm in vitro
 - 2.6.5.11. Farmakokinetyka: Możliwe szlaki metaboliczne u różnych gatunków
 - 2.6.5.12. Farmakokinetyka: Indukcja/hamowanie aktywności enzymów metabolizujących produkt leczniczy
 - 2.6.5.13. Farmakokinetyka: Wydalanie
 - 2.6.5.14. Farmakokinetyka: Wydalanie z żółcią
 - 2.6.5.15. Farmakokinetyka: Interakcje produkt leczniczy-produkt leczniczy
 - 2.6.5.16. Farmakokinetyka: Inne badania
- 2.6.7. Toksykologia
 - 2.6.7.1. Toksykologia: Przegląd
 - 2.6.7.2. Toksykokinetyka: Przegląd badań toksykokinetycznych
 - 2.6.7.3. Toksykokinetyka: Przegląd danych toksykokinetycznych
 - 2.6.7.4. Toksykologia: Substancja czynna
 - 2.6.7.5. Toksyczność po podaniu jednorazowym
 - 2.6.7.6. Toksyczność po podaniu wielokrotnym: badania wstępne
 - 2.6.7.7. Toksyczność po podaniu wielokrotnym: badania zasadnicze podstawowe
 - 2.6.7.8. Genotoksyczność: in vitro
 - 2.6.7.9. Genotoksyczność: in vitro
 - 2.6.7.10. Rakotwórczość
 - 2.6.7.11. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa: badania wstępne
 - 2.6.7.12. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa: płodność i wczesny rozwój zarodkowy do implantacji (badania podstawowe)
 - 2.6.7.13. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa - wpływ na rozwój zarodka i płodu
 - 2.6.7.14. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa: wpływ na rozwój przed- i pourodzeniowy z uwzględnieniem stanu funkcjonalnego organizmu matki
 - 2.6.7.15. Tolerancja miejscowa
 - 2.6.7.16. Inne badania toksyczności

Uwaga: Jeżeli przeprowadzono badania na zwierzętach młodocianych, wyniki należy umieścić w tabeli, stosując szablon odpowiedni dla tego typu badań.

* Zamieszczenie streszczenia tabelarycznego jest dowolne. Bardziej przydatne jest zamieszczenie tabel tekstowych i rycin w "Pisemnym streszczeniu danych nieklinicznych".

2.6.3.1.	Farmakologia	Przegląd	Związek badany ⁽¹⁾
----------	--------------	----------	-------------------------------

Rodzaj badania	Badany układ	Sposób podawania	Wykonawca badania	Numer badania ⁽⁴⁾	Umiejscowienie tom ⁽³⁾ część
Farmakodynamika związana ze wskazaniami ⁽²⁾					

Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami						
Farmakologia bezpieczeństwa						
Farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego						

- (1) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(2) Każde sprawozdanie z badania farmakologicznego należy umieścić w jednej linii, zgodnie z kolejnością w CTD. W badaniach zgodnych z zasadami GLP należy podać informację o tym w stopce.
(3) Należy zaznaczyć umiejscowienie w CTD.
(4) Lub numer sprawozdania (we wszystkich tabelach).

2.6.3.4. Farmakologia bezpieczeństwa⁽¹⁾	Związek badany⁽²⁾
---	-------------------------------------

Narząd Układy badane	Gatunek/Szczep	Sposób podawania	Dawki^a (mg/kg)	Płeć, Ilość /grupa	Istotne spostrzeżenia	Zgodność Z GLP	Nr badania⁽³⁾

- (1) Należy przedstawić zbiorcze podsumowanie wszystkich badań farmakologii bezpieczeństwa.
(2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(3) Lub numer sprawozdania (we wszystkich tabelach).
^a Dawka po podaniu jednorazowym, jeżeli nie podano inaczej.

2.6.5.1. Farmakokinetyka	Przegląd	Związek badany⁽¹⁾
---------------------------------	-----------------	-------------------------------------

Rodzaj badania	Badany układ	Sposób podawania	Wykonawca badania	Numer badania	Umiejscowienie tom⁽³⁾ część
Wchłanianie⁽²⁾					
Dystrybucja					

Metabolizm						
Wydalenie						
Farmakokinetyczne interakcje produktu leczniczego						
Inne badania						

(1) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

(2) Każde sprawozdanie z badania farmakologicznego należy umieścić w jednej linii, zgodnie z kolejnością w CTD. W badaniach zgodnych z zasadami GLP należy podać informację o tym w stopce.

(3) Należy zaznaczyć umiejscowienie w CTD.

2.6.5.3. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu jednorazowym		Związek badany ⁽¹⁾ :
		Umiejscowienie w CTD: tom część Nr badania

Gatunek							
	(4)						
Płeć (M/F)/liczba zwierząt							
Warunki podania (na czczo/po karmieniu)							
Vehiculum/postać							
Sposób podawania							
Dawka (mg/kg)							
Materiał badany (np. pełna krew, osocze, surowica)							
Związek oznaczany							
Metoda oznaczenia ⁽²⁾							
Parametry farmakokinetyczne:							

Informacje dodatkowe:⁽³⁾

(1) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

- (2) Na przykład HPLC, LSC z zastosowaniem związku znakowanego węglem ¹⁴C.
- (3) Na przykład tekst zawierający podsumowanie wyników, różnice gatunkowe i wynikające z badanej płci, zależność od dawek lub specjalny komentarz.
- (4) Jedna kolumna powinna zawierać wyniki jednego badania. W celu porównania wyników należy zamieścić dane farmakokinetyczne u człowieka po podaniu najwyższej zalecanej dawki.

2.6.5.4. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu wielokrotnym	Związek badany:
--	------------------------

[Dane mogą być podane w formie tabelarycznej tak jak w tabeli 2.6.5.3, jeżeli dotyczy.]

Format A

2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach	Związek badany:
	Umiejscowienie w CTD: tom część Nr badania

Gatunek:
Płeć (M/F)/liczba zwierząt:
Warunki podania (na czczo/ po karmieniu):
Vehiculum/postać:
Sposób podawania:
Dawka (mg/kg):
Izotop promieniotwórczy:
Aktywność właściwa:
Czas pobrania prób:

	Stężenie (jednostka)					
Tkanki/narządy	T(1)	T(2)	T(3)	T(4)	T(5)	t _{1/2}
	_____	_____	_____	_____	_____	_____

--	--	--	--	--	--	--

Informacje dodatkowe:

Format B (alternatywny)

2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach		Związek badany:
		Umiejscowienie w CTD: tom część Nr badania
Gatunek:		
Płeć/liczba zwierząt:		
Warunki podania (na czczo/ po karmieniu):		
Vehiculum /postać:		
Sposób podawania:		
Dawka (mg/kg):		
Izotop promieniotwórczy:		
Aktywność właściwa:		
Związek oznaczany/metoda oznaczania (jednostka):		
Czas pobrania prób:		

Tkanki/narządy	C ₁		Ostatni przedział czasowy			AUC	T _{1/2}
	Stęż	T/O ¹⁾	Stęż.	T/O ¹⁾	Czas		
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Informacje dodatkowe:

1) [Tkanka] / [Osocze]

2.6.5.6. Farmakokinetyka: Wiązanie z białkami osocza		Związek badany:		
Układ badany:				
Rodzaj białka / warunki badania / metoda				
				Umiejscowienie w CTD:
Gatunek	Stężenie badane	% wiązania	Nr badania	tom część
Informacje dodatkowe:				

2.6.5.7. Farmakokinetyka: Badanie u samic ciężarnych i karmiących ⁽¹⁾		Związek badany ⁽²⁾ :		
		Umiejscowienie w CTD: tom część		
		Nr badania		
<u>Przechodzenie przez łożysko</u>				
Gatunek:				
Dzień ciąży/liczba zwierząt:				

Vehiculum/postać:									
Sposób podawania:									
Dawka (mg/kg):									
Związek oznaczany:									
Metoda oznaczania:									
Czas (h):									
Stężenie/ilość (% dawki):									
Samica⁽³⁾:									
Płód⁽³⁾:									
Informacje dodatkowe:									

<u>Przenikanie do mleka</u>				
Gatunek:				
Dzień laktacji/liczba zwierząt:				
Warunki podania (na czczo/po karmieniu):				
Vehiculum/postać:				
Sposób podawania:				
Dawka (mg/kg):				
Związek oznaczany:				
Metoda oznaczania:				
Czas (h):	_____	_____	_____	_____
Stężenie:				

Mleko: Osocze: Mleko/osocze: Noworodki:
Informacje dodatkowe:

- (1) W tabeli należy zamieścić dane, jeżeli uzyskano je w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję.
(2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(3) Należy podać rodzaj badanych tkanek (np. osocze samic, stężenia w tkankach płodu).

2.6.5.8. Farmakokinetyka: Inne badanie dystrybucji	Związek badany:
---	------------------------

2.6.5.9. Farmakokinetyka: Metabolizm in vivo				Związek badany:					
Płeć (M/F)/liczba zwierząt:									
Warunki podania (na czczo/po karmieniu):									
Vehiculum/postać:									
Sposób podawania:									
Dawka (mg/kg):									
Izotop promieniotwórczy:									
Aktywność właściwa:									
				% związku w próbie			Umieszczenie w CTD		
Gatunek:	Próba	Czas pobrania próby lub okres czasu	% dawki w próbie	Związek macierzysty	M1	M2	Nr badania	tom	strona
	Osocze Mocz								

	Żółć Kał								
	Osocze Mocz								
	Żółć Kał								
	Osocze Mocz								
	Żółć Kał								

Informacje dodatkowe:

Uwaga: Należy włączyć dane dotyczące człowieka w celu ich porównania (jeżeli są dostępne).

2.6.5.10. Farmakokinetyka: Metabolizm in vitro	Związek badany:
	Umiejscowienie w CTD: tom część
	Nr badania

Badany układ:
Czas: _____
Stężenie:
Związki:
Macierzysty:

M-1:
M-2:

Informacje dodatkowe:

Uwaga: Należy włączyć dane dotyczące człowieka w celu ich porównania (jeżeli są dostępne).

2.6.5.11. Farmakokinetyka: Możliwe szlaki metaboliczne (podać schemat możliwych szlaków metabolicznych z zaznaczeniem, u jakiego gatunku zwierząt dana reakcja zachodzi)	Związek badany:
---	-----------------

2.6.5.12. Farmakokinetyka: Indukcja/hamowanie aktywności enzymów metabolizujących produkt leczniczy	Związek badany:
	Umiejscowienie w CTD: tom część
	Nr badania
Uwaga: dotyczy tylko badań nieklinicznych	
Rodzaj badania:	
Metoda:	
Wyniki zestawione w tabelach:	
Informacje dodatkowe:	

2.6.5.13. Farmakokinetyka: Wydalanie	Związek badany ⁽¹⁾ :
--------------------------------------	---------------------------------

Gatunek	_____	_____	_____	_____
	(3)			
Płeć (M/F) / liczba zwierząt				

Warunki podania (na czczo/po karmieniu)													
Vehiculum/postać													
Sposób podawania													
Dawka (mg/kg)													
Związek oznaczany													
Metoda oznaczania													
Droga wydalania ⁽⁴⁾	Mocz	Kał	Razem	Mocz	Kał	Razem	Mocz	Kał	Razem	Mocz	Kał	Razem	
Czas													
O - T h													

Nr badania		
Umiejscowienie w CTD:		

Informacje dodatkowe:⁽²⁾

- (1) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(2) Na przykład: zwięzłe opisowe podsumowanie wyników, różnice gatunkowe, różnice zależne od płci, zależność od dawek lub odpowiedni komentarz.
(3) Jedna kolumna powinna zawierać wyniki jednego badania. W celu porównania wyników należy zamieścić dane farmakokinetyczne u człowieka po podaniu najwyższych zalecanych dawek. Tabelę można połączyć z tabelą dotyczącą wchłaniania (jeżeli właściwe).
(4) Należy uwzględnić inne drogi wydalania (np. z żółcią, z powietrzem wydychanym), jeżeli wykonano badanie.

2.6.5.14. Farmakokinetyka: Wydalanie z żółcią	Związek badany:
---	-----------------

[Dane należy podać w tabeli w formacie jak w tabeli 2.6.5.13, jeżeli właściwe]

2.6.5.15. Farmakokinetyka: Interakcje produkt leczniczy - produkt leczniczy	Związek badany:
---	-----------------

	Umiejscowienie w CTD: tom	część
	Nr badania	
Rodzaj badania:		
Metoda:		
Tabelaryczne zestawienie wyników:		
Informacje dodatkowe:		

2.6.5.16. Farmakokinetyka: Inne badania	Związek badany:
---	-----------------

	Umiejscowienie w CTD:	tom	część
	Nr badania		
Rodzaj badania:			
Metoda:			
Tabelaryczne zestawienie wyników:			
Informacje dodatkowe:			

2.6.7.1. Toksykologia	Przegląd	Związek badany ⁽¹⁾ :
-----------------------	----------	---------------------------------

Rodzaj badania	Gatunek i szczep	Sposób podawania	Okres podawania	Dawki (mg/kg) ^a	Zgodność z GLP	Wykonawca badania	Nr badania	Umiejscowienie tom część ⁽³⁾
Toksyczność po podaniu jednorazowym	⁽²⁾							
Toksyczność po podaniu wielokrotnym								
Genotoksyczność								
Rakotwórczość								
Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa								

Tolerancja miejscowa								
Inne badania toksyczności								

- (1) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(2) Jedno sprawozdanie z badania toksykologicznego należy umieścić w jednym wierszu, zgodnie z kolejnością występującą w CTD.
(3) Należy wskazać umiejscowienie w CTD.
^a O ile nie podano w innych jednostkach. W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym należy podkreślić dawkę NOAEL (najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych).

2.6.7.2. Toksykokinetyka	Przegląd badań toksykokinetycznych	Związek badany⁽¹⁾:
---------------------------------	---	--------------------------------------

Rodzaj badania ⁽²⁾	Układ badany	Sposób podawania	Dawki (mg/kg)	Zgodność z GLP	Nr badania	Umiejscowienie tom część ⁽³⁾

- (1) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(2) Jedno sprawozdanie z badania toksykokinetycznego należy umieścić w jednym wierszu, zgodnie z kolejnością występującą w CTD (cz. 3 Toksykologia).
(3) Należy wskazać umiejscowienie wyników badania w CTD.

2.6.7.3. Toksykokinetyka	Przegląd danych toksykokinetycznych⁽²⁾	Związek badany⁽¹⁾:
---------------------------------	--	--------------------------------------

- (1) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(2) 1-3-stronicowe streszczenie danych toksykokinetycznych wyznaczonych w stanie równowagi (tabele lub wykresy) należy przygotować w formie ułatwiającej porównanie danych pomiędzy gatunkami z uzyskanymi u człowieka.

2.6.7.4. Toksykologia	Substancja czynna	Związek badany⁽¹⁾:
------------------------------	--------------------------	--------------------------------------

Nr serii	Czystość (%)	Zidentyfikowane zanieczyszczenia ()	Nr badania	Rodzaj badania
-----------------	---------------------	--	-------------------	-----------------------

				(3)
Proponowana specyfikacja ⁽²⁾				

- (1) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(2) Wszystkie serie użyte w badaniach toksykologicznych należy podać w kolejności chronologicznej.
(3) Dla każdej zastosowanej serii należy wskazać wykonane badania toksykologiczne.

2.6.7.5.	Toksyczność po podaniu jednorazowym⁽¹⁾	Związek badany⁽²⁾:
-----------------	--	--------------------------------------

Gatunek/ Szczep	Sposób podawania (vehiculum/ postać)	Dawki (mg/kg)	Płeć oraz liczba /grupa	Najwyższa dawka, po której nie stwierdzono padnięć	Przybliżona dawka śmiertelna (mg/kg)	Istotne spostrzeżenia	Nr badania

- (1) Wszystkie badania toksyczności po podaniu jednorazowym należy wyszczególnić w kolejności wskazanej w CTD. W stopce należy podać szczególne cechy badania, takie jak: nietypowy czas trwania badania, wielkość infuzji lub wiek zwierząt.
(2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

2.6.7.6.	Toksyczność po podaniu wielokrotnym	<u>Badania wstępne</u>⁽¹⁾	Związek badany⁽²⁾:
-----------------	--	---	--------------------------------------

Gatunek/ Szczep	Sposób podawania (vehiculum/ postać)	Okres podawania	Dawki (mg/kg)	Płeć oraz liczba /grupa	NOAEL ^a (mg/kg)	Istotne spostrzeżenia	Nr badania

--	--	--	--	--	--	--	--

(1) Wszystkie badania toksyczności po podaniu wielokrotnym (łącznie z badaniami ustalania zakresu dawkowania), inne niż określone przez wytyczną ICH Guideline M3, należy wyszczególnić w kolejności wskazanej w CTD. W stopce należy podać szczególne cechy badania, takie jak nietypowy wiek zwierząt.

(2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

^a No Observed Adverse Effect Level (najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych).

2.6.7.7. ⁽¹⁾	Toksyczność po podaniu wielokrotnym ⁽²⁾	Tytuł sprawozdania:	Związek badany ⁽³⁾ :
-------------------------	--	---------------------	---------------------------------

Gatunek/szczep:		Okres podawania:		Nr badania:
Początkowy wiek zwierząt:		Okres obserwacji po zakończeniu podawania:		Umieszczenie w CTD: tom część
Data podania pierwszej dawki:		Sposób podawania: Vehiculum/postać:		Zgodność z GLP:
Szczególne cechy badania:				
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL):				
Dawka dobową (mg/kg)	0(kontrola)			
Liczba zwierząt	M F	M F	M F	M F
Toksykokinetyka: AUC () ⁽⁴⁾	⁽⁵⁾			
Istotne spostrzeżenia				
Zwierzęta padłe/uśmiercone ze względów etycznych				
Masa ciała (%) ^a				
Spożycie paszy (%) ^a	⁽⁵⁾			
Spożycie wody ()	⁽⁵⁾			

Objawy kliniczne			
Oftalmoskopia			
Elektrokardiografia			

(6) - brak istotnych spostrzeżeń + łagodne ++ średnie +++ znaczne

(7) * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

^a Po zakończeniu okresu dawkowania. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.7⁽¹⁾	Toksyczność po podaniu wielokrotnym	Nr badania (cd.)		
------------------------------	--	-------------------------	--	--

Dawka dobową (mg/kg)	O(kontrola)			
Liczba zwierząt	M	F	M	F
Hematologia				
Badania biochemiczne surowicy				
Badanie moczu				
Masa narządów (%)^a				
Patologia stwierdzona makroskopowo				
Histopatologia				
Badania dodatkowe				
Ocena po zakończeniu podawania				
Liczba zwierząt poddanych badaniu⁽⁸⁾				

^a Należy podać różnice bezwzględnej oraz względnej masy narządów w porównaniu z kontrolą, z zaznaczeniem kierunku zmian. Wartość liczbowa oznacza różnicę bezwzględnej masy narządów wyrażoną w procentach.

Uwagi do tabeli 2.6.7.7

- (1) Tabele należy numerować kolejno: 2.6.7.7 A, 2.6. 7.7 B, 2.6.7.7 C itd.
- (2) Wyniki każdego badania toksyczności po podaniu wielokrotnym określonego przez wytyczną ICH Guideline M3 należy podać w jednej tabeli. Dotyczy to również innych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, również zaliczonych do podstawowych badań toksyczności.
- (3) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
- (4) AUC wstanie równowagi, C_{max}, C_{ss} lub inne uzupełniające dane toksykokinetyczne. W stopce należy podać numer badania, jeżeli dane toksykokinetyczne wyznaczono w oddzielnym badaniu.
- (5) Należy umieścić jedynie istotne spostrzeżenia. Należy przedstawić dane z końca okresu dawkowania; jeżeli we wcześniejszych okresach dokonano istotnych spostrzeżeń, należy je włączyć dodatkowo do tabeli. Jeżeli niezbędne, w stopce należy podać dodatkowe informacje o badaniach lub ich wynikach.
- (6) Lub inna skala, jeżeli właściwe.
- (7) Należy podać zastosowane metody analizy statystycznej.
- (8) Należy wyszczególnić wszystkie parametry zależne od podanego związku, występujące po zakończeniu okresu dawkowania. Należy pominąć tę część tabeli, jeżeli nie wykonano oceny toksyczności po zakończeniu dawkowania.
- (9) Należy osobno podać informację o zwierzętach, u których wcześniej wykonano sekcję, jeżeli dotyczy.

2.6.7.8 ⁽¹⁾	Genotoksyczność: in vitro	Tytuł sprawozdania:	Związek badany ⁽²⁾ :
------------------------	---------------------------	---------------------	---------------------------------

Test indukcji:	Liczba niezależnych badań:	Nr badania:
Szczep:	Liczba powtórzonych oznaczeń:	Umieszczenie w CTD: tom część
Układ metabolizujący:	Liczba badanych komórek/ kolonii:	
Vehiculum: dla związku badanego:	dla kontroli pozytywnej:	Zgodność z GLP:
Warunki badania:		Data badania:
Działanie cytotoksyczne:		
Działanie genotoksyczne:		

Aktywacja metaboliczna	Związek badany	Stężenie lub dawka ⁽³⁾	_____
------------------------	----------------	-----------------------------------	-------

Bez aktywacji		(4)	
Z aktywacją			

- (1) Tabele należy numerować kolejno: 2.6.7.8 A, 2.6.7.8 B, itd.). Wyniki powtórzonych badań należy przedstawić na kolejnych stronach.
(2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(3) Należy podać jednostki.
(4) Jeżeli występuje precypitacja, należy podać w stopce.
(5) Należy podać metody analizy statystycznej.
(5)* - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

2.6.7.9⁽¹⁾	Genotoksyczność: in vivo	Tytuł sprawozdania:	Związek badany⁽²⁾:
------------------------------	---------------------------------	----------------------------	--------------------------------------

Test indukcji:	Schemat podawania:	Nr badania:
Gatunek/szczep:	Czas pobierania prób:	Umieszczenie w CTD: tom część
Wiek:	Sposób podawania:	
Komórki badane:	Vehiculum/postać:	Zgodność z GLP:
Liczba badanych komórek/zwierzę:		Data podawania:
Cechy szczególne badania:		
Działania toksyczne/cytotoksyczne:		
Działania genotoksyczne:		
Potwierdzenie narażenia:		

Związek badany	Dawka (mg/kg)	Liczba zwierząt	_____	_____	_____	_____
----------------	---------------	-----------------	-------	-------	-------	-------

- (1) Tabele należy numerować kolejno: 2.6.7.9 A, 2.6.7.9 B, itd.).
(2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(3) Należy podać metody analizy statystycznej.
(3)* - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

2.6.7.10⁽¹⁾	Rakotwórczość	Tytuł sprawozdania:	Związek badany⁽²⁾:
-------------------------------	----------------------	----------------------------	--------------------------------------

--	--	--

Gatunek/Szczep:	Okres podawania:	Nr badania
Wiek na początku badania:	Sposób podawania:	Umiejscowienie w CTD: tom część
Data podania pierwszej dawki:	Vehicleum/Postać:	
	Grupy kontrolne:	Zgodność z GLP:
Uzasadnienie wyboru największej dawki:⁽³⁾		
Cechy szczególne badania:		

Dawka dobową (mg/kg)	<u>0 (kontrola)</u>			
Płeć	<u>M</u> <u>F</u>	<u>M</u> <u>F</u>	<u>M</u> <u>F</u>	<u>M</u> <u>F</u>
Toksykokinetyka: AUC (j) ⁽⁴⁾				
Liczba zwierząt				
Na początku badania				
Padłe/uśmiercone ze względów etycznych				
Uśmiercone na końcu badania				
Przeżycie (%)	⁽⁵⁾			
Masa ciała (%) ^a				
Spożycie paszy (%) ^a				

^{(6)*} - $p < 0,05$ ****** - $p < 0,01$

^a - Po 6 miesiącach. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.10⁽¹⁾ Rakotwórczość Nr badania (cd.)

Dawka dobową (mg/kg)	<u>0 (kontrola) 0 (kontrola)</u>							
Liczba zwierząt	<u>M:</u>	<u>F:</u>	<u>M:</u>	<u>F:</u>	<u>M:</u>	<u>F:</u>	<u>M:</u>	<u>F:</u>

Liczba zwierząt ze zmianami nowotworowymi: ⁽¹⁾								
Istotne spostrzeżenia:								
Patologia stwierdzona makroskopowo								
Histopatologia - zmiany nienowotworowe								
Zmiany								

- brak istotnych spostrzeżeń.

* - $p < 0,05$

** - $p < 0,01$

(1) Tabele należy numerować kolejno: 2.6.7.10 A, 2.6.7.10 B itd. Jedna tabela dotyczy każdego badania rakotwórczości.

(2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

(3) Z wytycznej ICH Guideline S1C.

(4) Dane toksykokinetyczne w stanie równowagi, AUC, Cmax, Css lub inne uzasadniające badanie. Jeżeli dane wyznaczono w oddzielnym badaniu, należy podać w stopce nr badania.

(5) Należy wymienić w tabeli dodatkowe parametry, jeżeli wskazują na zmiany zależne od produktu leczniczego. Jeżeli niezbędne, w stopce należy podać dodatkowe informacje o badaniach lub ich wynikach.

(6) Należy podać zastosowane metody analizy statystycznej.

(7) Najpierw należy wymienić zmiany zależne od produktu leczniczego. Następnie, wymieniając inne zmiany, należy zachować kolejność alfabetyczną narządów lub tkanek.

2.6.7.11	Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	Badania wstępne: ⁽¹⁾	Związek badany ⁽²⁾ :
----------	---	---------------------------------	---------------------------------

Gatunek/szczep	Sposób podawania Vehiculum/postać	Okres podawania	Dawki mg/kg	Liczba zwierząt/grupa	Istotne spostrzeżenia	Nr badania

(1) Wszystkie badania toksycznego wpływu na reprodukcję (łącznie z badaniami ustalania zakresu dawkowania), inne niż określone przez wytyczną ICH Guideline M3, należy wyszczególnić w kolejności wskazanej w CTD. Natomiast wyniki należy podsumować w odpowiednich tabelach szczegółowych.

(2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

^a - Po 4 tygodniach podawania. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.12 ⁽¹⁾ Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	Nr badania (cd.)
---	------------------

Dawka dobową (mg/kg)	0 (kontrola)
<p>Samice Toksykokinetyka: AUC () ⁽⁴⁾ Liczba zwierząt:</p> <p>Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych:</p> <p>Obserwacje kliniczne:</p> <p>Wyniki sekcji:</p> <p>Masa ciała przed kojarzeniem (%)^a:</p> <p>Masa ciała ciężarnych (%)^a:</p> <p>Spożycie paszy przed kojarzeniem (%)^a</p> <p style="padding-left: 40px;">Spożycie paszy przez ciężarne (%)^a:</p> <p>Średnia liczba cykli rujowych/14 dni:</p> <p>Średnia liczba dni przed kojarzeniem:</p> <p>Liczba samic z nasieniem w pochwie:</p> <p>Liczba ciężarnych samic:</p> <p>Liczba poronień łącznie z ilością całkowitych resorpcji miotów:</p> <p>Średnia liczba ciałek żółtych:</p> <p>Średnia liczba implantacji:</p> <p>Średni % strat przedimplantacyjnych:</p> <p>Średnia liczba żywych zarodków:</p> <p>Średnia liczba resorpcji:</p> <p style="padding-left: 40px;">Liczba martwych zarodków:</p>	

Średni % strat poimplantacyjnych:

(6) - brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

(7)* - p < 0,05 ** - p < 0,01

^a - Na końcu okresu przed kojarzeniem lub ciąży. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.13⁽¹⁾	Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa - wpływ na rozwój zarodka i płodu⁽³⁾	Tytuł sprawozdania:	Związek badany⁽²⁾:
Model według ICH 4.1.3?:		Okres podawania:	Nr badania
		Dzień kojarzenia:⁽⁸⁾	
Gatunek/szczep:		Dzień cesarskiego cięcia:	Umiejscowienie w CTD: tom część
Wiek na początku badania:		Sposób podawania:	
Data podania pierwszej dawki:		Vehiculum/postać:	Zgodność z GLP:
Szczególne cechy badania:			
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych:			
F₀ samice:			
F₁ mioty:			

Dawka dobową (mg/kg)		0 (kontrola)
Samice/Matki:	Toksykokinetyka: AUC (⁽⁴⁾)	
	Liczba ciężarnych samic Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych Liczba poronień łącznie z liczbą całkowitych resorpcji miotów Obserwacje kliniczne: Wyniki sekcji	(5)

	Masa ciała (%) ^a	
	Spożycie paszy (%) ^a	
	Średnia liczba ciałek żółtych	
	Średnia liczba implantacji	
	Średni % strat przedimplantacyjnych	

⁽⁶⁾ - brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne G - dzień ciąży

^{(7)*} - p < 0,05 ** - p < 0,01

^a - Po zakończeniu okresu podawania. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.13⁽¹⁾	Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	Nr badania (cd.)
-------------------------------	--	-------------------------

Dawka dobową (mg/kg)		0 (kontrola)
Mioty:	Liczba badanych miotów	
	Liczba żywych płodów	
	Średnia liczba resorpcji	
	Liczba miotów z martwymi płodami	
	Średni % strat poimplantacyjnych	
	Średnia masa ciała płodu (g)	
	Stosunek płci płodów	
	Wady rozwojowe płodu:	
	patologia stwierdzona makroskopowo	
	wady rozwojowe narządów wewnętrznych	
	wady rozwojowe kośćca	

	Całkowita liczba płodów (miotów) z wadami rozwojowymi	
--	---	--

- brak istotnych spostrzeżeń.

* - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

2.6.7.14⁽¹⁾	Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa - wpływ na rozwój przed- i pourodzeniowy oraz stan funkcjonalny organizmu matki⁽³⁾	Tytuł sprawozdania:	Związek badany⁽²⁾:
Model według ICH 4.1.2?:		Okres podawania:	Nr badania
		Dzień kojarzenia: ⁽⁸⁾	
Gatunek/szczep:		Sposób podawania:	Umieszczenie w CTD: tom część
Wiek na początku badania:		Vehiculum/postać:	
Data podania pierwszej dawki:		Mioty zbiorcze/indywidualne:	Zgodność z GLP:
Szczególne cechy badania:			
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych:			
F₀ samice:			
F₁ samce:			
F₁ samice:			

Dawka dobową (mg/kg)		0 (kontrola)
F ₀ samice:	Toksykokinetyka: AUC () (4)	
	Liczba ciężarnych samic Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych: Liczba poronień łącznie z liczbą całkowitych resorpcji miotów: Obserwacje kliniczne: Wyniki sekcji: Masa ciała w ciąży (%) ^a :	(5)

Masa ciała w okresie laktacji (%) ^a :
Spożycie paszy w ciąży (%) ^a :
Spożycie paszy w okresie laktacji (%) ^a :
Średni okres trwania ciąży (dni):
Nieprawidłowy poród:

⁽⁶⁾ - brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

G = dzień ciąży

L = dzień laktacji

^{(7)*} - p < 0,05 ** - p < 0,01

^a - Na końcu okresu ciąży lub laktacji. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.14⁽¹⁾	Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	Nr badania (cd.)
-------------------------------	--	-------------------------

Dawka dobową (mg/kg)	0 (kontrola)
F ₁ mioty: (przed odsadzeniem)	Liczba badanych miotów: Średnia liczba implantacji: Średnia liczba noworodków/miot: Średnia liczba żywych noworodków/miot: Liczba miotów z martwymi noworodkami: Przeżycie pourodzeniowe do 4. dnia: Przeżycie pourodzeniowe do odsadzenia: Całkowita liczba strat miotów: Zmiana masy ciała noworodków ^a (g): Stosunek płci noworodków: Obserwacje kliniczne u noworodków: Wyniki sekcji noworodków:
F ₁ samce: (po odsadzeniu)	Liczba badanych samców/miot: Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych: Obserwacje kliniczne: Wyniki sekcji:

	Zmiana masy ciała ^b (g): Spożycie paszy (%) ^c Odwiedzenie napletka: Funkcje czuciowe: Aktywność ruchowa: Uczenie się i zapamiętywanie: Średnia liczba dni przed kojarzeniem: Liczba samców kojarzonych: Liczba samców płodnych:	
--	---	--

(6) - brak dodatkowych obserwacji. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

(7)* - p < 0,05 ** - p < 0,01

^a Od urodzenia do odsadzenia.

^b Od odsadzenia do czasu kojarzenia.

^c Po odsadzeniu. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.14⁽¹⁾	Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	Nr badania (cd.)
-------------------------------	--	-------------------------

Dawka dobową (mg/kg)		0 (kontrola)
F ₁ samice: (po odsadzeniu)	Liczba badanych samic: Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych: Obserwacje kliniczne: Wyniki sekcji: Zmiana masy ciała przed kojarzeniem ^a (g): Zmiana masy ciała w ciąży (g) :	

	Spożycie paszy przed kojarzeniem (%) ^b : Spożycie paszy w ciąży (%) ^a : Średni wiek drożności pochwy (dni): Funkcje czuciowe: Aktywność ruchowa: Uczucie się i zapamiętywanie: Średnia liczba dni przed kojarzeniem: Liczba samic z nasieniem w pochwie: Średnia liczba ciężarnych samic: Średnia liczba ciałek żółtych: Średnia liczba implantacji: Średni % strat przedimplantacyjnych:	
F ₂ mioty:	Średnia liczba żywych zarodków/miot: Średnia liczba resorpcji: Liczba miotów z martwymi zarodkami: Liczba martwych zarodków: Średni % strat poimplantacyjnych: Masa ciała płodów (g): Stosunek płci płodów: Wady rozwojowe płodu:	

⁽⁶⁾ - brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

^{(7)*} - p < 0,05 ** - p < 0,01

^a Od odsadzenia do czasu kojarzenia.

^b Na końcu okresu przed kojarzeniem lub ciąży. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie

rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.14 (1) Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa		Nr badania (cd.)
--	--	------------------

Dawka dobową (mg/kg)		0 (kontrola)
F ₁ samice: (po odsadzeniu)	Liczba badanych samic: Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych: Obserwacje kliniczne: Wyniki sekcji: Zmiana masy ciała przed kojarzeniem ^a (g): Zmiana masy ciała w ciąży (g): Spożycie paszy przed kojarzeniem (%) ^b : Spożycie paszy w ciąży (%) ^{a,b} : Średni wiek drożności pochwy (dni): Funkcje czuciowe: Aktywność ruchowa: Uczenie się i zapamiętywanie: Średnia liczba dni przed kojarzeniem: Liczba samic z nasieniem w pochwie: Liczba ciężarnych samic: Średni okres trwania ciąży: Nieprawidłowy poród:	Uwaga: Alternatywny schemat dla naturalnego porodu
F ₂ mioty:	Liczba badanych miotów: Średnia liczba implantacji: Średnia liczba noworodków/miot: Średnia liczba żywych noworodków/miot:	

Średnia liczba miotów martwych noworodków/miot:
Przeżycie pourodzeniowe do 4. dnia: Przeżycie pourodzeniowe do odsadzenia:
Zmiana masy ciała noworodków ^a (g):
Stosunek płci noworodków:
Obserwacje kliniczne noworodków:
Wyniki sekcji noworodków:

⁽⁶⁾ - brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

^{(7)*} - p < 0,05 ** - p < 0,01

^a Od urodzenia do czasu kojarzenia.

^b Na końcu okresu przed kojarzeniem lub ciąży. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

Uwagi do tabel 2.6.7.12, 2.6.7.13 i 2.6.7.14:

- (1) Tabele należy numerować kolejno: 2.6.7.12 A, 2.6.7.12 B, 2.6.7.13 A, 2.6.7.13 B itd., jeżeli istnieje wiele badań tego typu.
- (2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
- (3) Tabele należy odpowiednio zmodyfikować w przypadku zmodyfikowanego modelu.
- (4) Dane toksykokinetyczne w stanie równowagi, AUC, C_{max} lub inne uzasadniające badanie. Jeżeli dane wyznaczono w oddzielnym badaniu, należy podać w stopce nr badania.
- (5) Przykładowy sposób prezentowania wyników podano w tych tabelach. Wyniki powinny być przedstawione odpowiednio do danego badania, a w ich prezentacji należy uwzględnić analizę statystyczną i schemat badania. Należy wymienić w tabeli dodatkowe parametry, jeżeli wskazują na zmiany zależne od produktu leczniczego. Jeżeli niezbędne, w stopce należy podać dodatkowe informacje o badaniach lub ich wynikach.
- (6) Inna skala, jeżeli właściwe.
- (7) Należy podać zastosowane metody analizy statystycznej.
- (8) Należy podać dzień kojarzenia (np. dzień 0 lub dzień 1),

2.6.7.16. Tolerancja miejscowa ⁽¹⁾	Związek badany ⁽²⁾ :
---	---------------------------------

Gatunek/szczep	Sposób podawania	Dawki (mg/kg)	Płeć oraz liczba/grupa	Istotne spostrzeżenia	Nr badania
----------------	------------------	---------------	------------------------	-----------------------	------------

- (1) Należy uwzględnić wszystkie wykonane badania tolerancji miejscowej.
 (2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

2.6.7.17. Inne badania toksyczności⁽¹⁾	Związek badany⁽⁴⁾:
--	--------------------------------------

Gatunek/szczep	Sposób podawania	Okres podawania	Dawki (mg/kg)	Płeć oraz liczba/grupę	Istotne spostrzeżenia	Nr badania
----------------	------------------	-----------------	---------------	------------------------	-----------------------	------------

- (1) Należy uwzględnić wszystkie dodatkowe badania toksyczności.
 (2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

Załącznik C

Tabelaryczne streszczenie danych nieklinicznych - przykłady

Przykład

2.6.3.1. Farmakologia	Przegląd	Związek badany: Kuritol sodowy
------------------------------	-----------------	---------------------------------------

Rodzaj badania	Badany układ	Sposób podawania	Wykonawca badania	Nr badania	Umiejscowienie w CTD	
					tom	część
Farmakodynamika związana ze wskazaniami						
Działanie przeciwwirusowe przeciwko VZV	Embrionalne fibroblasty płuca ludzkiego	In vitro	Sponsor Inc.	95401	1	
Działanie przeciwwirusowe przeciwko VZV	Izolowane tkanki człowieka	In vitro	Sponsor Inc.	95402	1	
Działanie przeciwwirusowe przeciwko HSV	Embrionalne fibroblasty płuca ludzkiego	In vitro	Sponsor Inc.	95406	1	
Działanie przeciwwirusowe przeciwko CMV	Embrionalne fibroblasty płuca ludzkiego	In vitro	Sponsor Inc.	95408	1	
Działanie przeciwwirusowe przeciwko VZV	Myszy ICR (Imprinting Control Region)	Sonda	Sponsor Inc.	95411	1	

Działanie przeciwwirusowe przeciwko SVV	Afrykańskie zielone małpy	Intubacja nosowo-żołądkowa	Sponsor Inc.	95420	1	
Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami						
Działanie przeciwbakteryjne	Bakterie Gram dodatnie i Gram ujemne; drożdże	In vitro	Sponsor Inc.	95602	1	
Farmakologia bezpieczeństwa						
Działanie na ośrodkowy układ nerwowy ^a	Myszy, szczury, króliki i koty	Sonda	Sponsor Inc.	95703	2	
Działanie na układ sercowo-naczyniowy	Psy	Sonda, dożylnie	Sponsor Inc.	95706	2	
Farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego						
Interakcje AZT z aktywnością przeciw HIV	Limfocyty T człowieka	In vitro	Sponsor Inc.	95425	2	

^a - Sprawozdanie zawiera deklarację zgodności z GLP.

Przykład

2.6.3.4. Farmakologia bezpieczeństwa	Związek badany: Kuritol sodowy
---	---------------------------------------

Narząd układu badane	Gatunek/szczep	Sposób podawania	Dawki ^a mg/kg	Płeć i liczba /grupa	Istotne spostrzeżenia	Zgodność z GLP	Nr badania
OUN	Mysz CD-1	Sonda	0, 10, 50, 250	10 M	Niewielkie przedłużenie znieczulenia pod wpływem heksobarbitalu (□10 mg/kg) przeciwbólowego, przeciwdrgawkowego, nie wywołuje katepsji. Nie wywiera wpływu na koordynację, przewodzenie w nerwach oraz na ruchliwość spontaniczną.	Tak	92201
Nerki, układ pokarmowy, OUN i hemostaza	Mysz CD-1	Sonda	0, 10, 50, 250	6 M	Niewielki wzrost wydalania z moczem sodu i potasu (□50 mg/kg) żołądkowo-jelitowego (posiłek z węglem drzewnym), średnicę źrenic, czas krzepnięcia krwi lub objętość moczu.	Nie	92205
Układ sercowo - naczyniowy	Psy mieszańce	Dożylnie	0, 3, 10, 30	3 M	Zależne od dawki przejściowe obniżenie ciśnienia krwi i podwyższenie tętna oraz szybkości oddechu (wszystkie dawki). Niewielkie zmiany w EKG po	Tak	92210

					dawce 30 mg/kg. Nie wykazuje wpływu na pojemność minutową serca, pojemność wyrzutową serca oraz całkowity opór obwodowy.		
--	--	--	--	--	--	--	--

^a Dawka po podaniu jednorazowym, o ile nie podano inaczej.

Przykład

2.6.5.1. Farmakokinetyka		Przegląd		Związek badany: Kuritol sodowy			
Rodzaj badania	Badany układ	Sposób podawania	Wykonawca badania	Nr badania	Umiejscowienie w CTD		
					tom	część	
Wchłanianie							
Wchłanianie i wydalanie	Szczury	Sonda, dożylnie	Sponsor Inc.	93302	1		
Wchłanianie i wydalanie	Psy	Sonda, dożylnie	Sponsor Inc.	93304	1		
Wchłanianie i wydalanie	Małpy	Sonda, dożylnie	Sponsor Inc.	93306	1		
Dystrybucja							
Dystrybucja po podaniu jednorazowym	Szczury	Sonda	Sponsor Inc.	93307	1		
Dystrybucja po podaniu wielokrotnym	Szczury	Sonda	Sponsor Inc.	93308	1		
Wiązanie z białkami osocza	Myszy, szczury, psy	In vitro	Sponsor Inc.	93311	1		
Wiązanie z białkami osocza	Małpy, ludzie szczury, psy	Tabletki/sonda/ kapsułki	Sponsor Inc.	93312	1		
Metabolizm							
Metabolity we krwi, moczu i w kale	Szczury	Sonda	Sponsor Inc.	93402	1		
Metabolity we krwi, moczu i w kale	Psy	Sonda	Sponsor Inc.	93407	1		
Wydalenie							
Wchłanianie i wydalanie	Szczury	Sonda, dożylnie	Sponsor Inc.	93302	1		
Wchłanianie i wydalanie	Psy	Sonda, dożylnie	Sponsor Inc.	93304	1		

Wchłanianie i wydalanie	Małpy	Sondaż, dożylnie	Sponsor Inc.	93306	1	
Farmakokinetyczne interakcje produktu leczniczego						
Interakcje z AZT ^a	Szczury	Sondaż	Sponsor Inc.	94051	1	

^a - sprawozdanie zawiera deklarację zgodności z GLP.

Przykład

2.6.5.3. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu jednorazowym	Związek badany: Kuritol sodowy
	Umiejscowienie w CTD: tom 1 część
	Nr badania: 95104

Gatunek	Mysz	Szczur	Pies	Małpa	Człowiek
Płeć (M/F)/liczba zwierząt	4M	3M	4F	2M	6M
Warunki podania (na czczo/po karmieniu)	Po karmieniu	Na czczo	Na czczo	Po karmieniu	Na czczo
Vehiculum/postać	Zawiesina w 10 % gumie arabskiej	Zawiesina w 10 % gumie arabskiej	Kapsułka	Zawiesina w 10 % gumie arabskiej	Tabletka
Sposób podawania	Sondaż	Sondaż	Kapsułka	Sondaż	doustnie
Dawka (mg/kg)	15	8	5	5	4 mg
Materiał badany (np. pełna krew, osocze, surowica)	Osocze	Osocze	Osocze	Osocze	Osocze
Związek oznaczany	TRA ^a	MM-180801	MM-180801	MM-180801	MM-180801
Metoda oznaczenia	LSC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
Parametry FK:					
T max (h)	4,0	1,0	3,3	1,0	6,8
C max (ng/ml lub ng-eq/ml)	2,260	609	172	72	8,2
AUC (ng lub ng-eq x h/ml)	15,201	2,579	1,923	582	135

(przedział czasowy zastosowany do obliczenia - h)	(0 - 72)	(0 - 24)	(0,5 - 48)	(0 - 12)	(0-24)
T 1/2 (h)	10,6	3,3	9,2	3,2	30,9
(przedział czasowy zastosowany do obliczenia - h)	(7 - 48)	(1 - 24)	(24 - 96)	(1 - 12)	(24-120)

Informacje dodatkowe:
Pojedyncza doustna dawka u myszy, szczurów, psów i małp była dobrze wchłaniana.
W badaniu oznaczano stężenie związku w żyłce wrotnej oraz w żyłce głównej dolnej; 30 min. po podaniu dawki szczurom stężenie związku było około 15 razy większe w krążeniu wrotnym w porównaniu do krążenia ogólnego. Wynik ten wskazuje na znaczny metabolizm lub wydzielanie związku z żółcią u szczura.
^a - Całkowita radioaktywność, ¹⁴ C

Przykład

	Format A	
2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach		Związek badany: Kuritol sodowy
		Umiejscowienie w CTD: tom 21 część
		Nr badania: 95207

Gatunek: Szczur
Płeć (M/F)/liczba zwierząt: 3M/każdy przedział czasowy
Warunki podania (na czczo/po karmieniu): na czczo
Vehiculum/postać: woda/roztwór
Sposób podawania: sondą
Dawka (mg/kg): 10
Izotop promieniotwórczy: ¹⁴ C
Aktywność właściwa: 2 x 10 ⁵ Bq/mg
Czas pobrania prób: 0,25; 0,5; 2; 6; 24; 96 i 192 h

--

Tkanki/narządy	Stężenie (µg/ml)					
	0,25	0,5	2	6	24	t _{1/2}
Krew	9,2	3,7	1,8	0,9	0,1	
Osocze	16,5	7,1	3,2	1,6	0,2	
Mózg	0,3	0,3	0,2	0,1	nw	
Płuca	9,6	14,1	7,3	2,9	0,1	
Wątroba	73,0	54,5	19,9	12,4	3,2	
Nerki	9,6	13,2	4,9	3,8	0,6	
Jądra	0,3	0,5	0,6	0,5	0,1	
Mięśnie	1,0	1,2	0,8	0,3	nw	

Informacje dodatkowe:
Serce, grasica, nadnercza, śledziona, żołądek, jelita, badano, lecz nie wykryto w nich badanego związku.
nw = nie wykryto

Przykład

	Format B (alternatywny)
2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach	Związek badany: Kuritol sodowy
	Umiejscowienie w CTD: tom 21 część
	Nr badania: 95207

Gatunek: Szczur	
Płeć (M/F)/ liczba zwierząt: 3M/ każdy przedział czasowy	
Warunki podania (na czczo/po karmieniu): po karmieniu	
Vehiculum/postać: sól fizjologiczna /roztwór	

Sposób podawania: dożylnie	
Dawka (mg/kg): 1	
Izotop promieniotwórczy: związek nieznakowany	
Aktywność właściwa: -	
Związek oznaczany/metoda oznaczenia: związek niezmieniony (µg/ml)/HPLC	
Czas pobrania prób: 10 min, 1; 4; 8; 24; 48; 96 i 168h	

Tkanki/narządy	C _{1h}		Ostatni przedział czasowy			AUC	t _{1/2}
	stęż.	T/O ¹⁾	Stęż.	T/O ¹⁾	czas		
Serce	1,4	0,08	0,44	22	48	57,3	37,3
Wątroba	4,5	6	1,85	92,5	48	290	51,7
Nerki	2,8	0,20	1,07	53,5	48	126	36,3
Śledziona	6,5	8,6	3,5	175	48	410	46,9

Informacje dodatkowe:

¹⁾ [Tkanka]/[Osocze]

Przykład

2.6.5.6. Farmakokinetyka: Wiązanie z białkami osocza	Związek badany: Kuritol sodowy
---	---------------------------------------

Układ badania: in vitro
Rodzaj białka, warunki badania i metoda: Osocze, ultrasączenie

Gatunek	Stężenie badane	% wiązania	Nr badania	Umiejscowienie w CTD	
				tom	część

Szczur	1- 100 µM	82,1 - 85,4	95301	21	
Pies	1- 100 µM	83,5 - 88,2	95301	21	
Człowiek	1- 100 µM	75,2 - 79,4	96-103-03	45	

Informacje dodatkowe:

Przykład

2.6.5.7. Farmakokinetyka: Badanie u samic ciężarnych i karmiących		Związek badany: Kuritol sodowy			
		Umiejscowienie w CTD: tom 22 część			
Przechodzenie przez łożysko Gatunek: Szczur		Nr badania: 95702			
Dzień ciąży/liczba zwierząt: 14 i 19 dzień ciąży / 3 szczury w każdym przedziale czasowym Vehiculum/postać: woda/roztwór Sposób podawania: sondą Dawka (mg/kg): 5 Związek oznaczony: całkowita radioaktywność, ¹⁴ C Metoda oznaczenia: LSC					
Czas (h)		14 dni/30 min	14 dni/24 h	19 dni/30 min	19 dni/24 h
Stężenie/ilość (% dawki)					
Osocze matki		12,4	0,32	13,9	0,32
Łožysko		3,8	0,14	3,3	0,32
Płyn owodniowy		0,07	0,04	0,04	0,13
Cały płód		0,54	0,03	0,39	0,10

Informacje dodatkowe:

Badano również krew matki, wątrobę, nerki, jajniki, macicę, lecz nie wykryto w nich związku badanego.

		Umiejscowienie w CTD: Tom 22, Część	
		Nr badania 95703	

Przechodzenie do mleka Gatunek: Szczur Dzień laktacji/liczba zwierząt: 7 dzień/3 Warunki podania (na czczo/po karmieniu): po karmieniu Vehiculum/postać: woda/roztwór						
Sposób podawania: sondą Dawka (mg/kg): 5 Związek oznaczony: całkowita radioaktywność, ¹⁴ C Metoda oznaczania: LSC Czas (h)	1	2	4	6	8	24
Stężenie: Mleko Osocze Mleko/osocze Noworodki	0,6 1,5 0,40	0,8 1,4 0,57	1,0 1,2 0,83	1,1 0,8 1,4	1,3 0,6 2,2	0,4 0,1 4,0
Informacje dodatkowe:						

Przykład

2.6.5.9. Farmakokinetyka: Metabolizm in vivo	Związek badany: Kuritol sodowy
---	---------------------------------------

Płeć (M/F)/liczba zwierząt: Warunki podania (na czczo/po karmieniu): po karmieniu Vehiculum/postać: Sposób podawania: Dawka (mg/kg):	Szczury: 4 M Szczury: woda/roztwór Szczury: sondą* Szczury: 5 mg/kg	Psy: 3F Psy: kapsułki Psy: kapsułki doustne* Psy: 5 mg/kg	Ludzie: 8 M Ludzie: tabletki 75 mg Ludzie: tabletki doustne Ludzie: 75 mg
---	--	--	--

Izotop promieniotwórczy: ^{14}C			
Aktywność właściwa: 2×10^5 Bq/mg			

Gatunek	Próba	Czas pobrania próby lub okres czasu	% związku w próbce				Umiejscowienie w CTD		
			% dawki w próbce	Związek macierzysty	M1	M2	Nr badania	tom	część
Szczury	Osocze	0,5 h	-	87,2	6,1	3,4	95076	26	
	Mocz	0 - 24 h	2,1	0,6	n.w.	0,2			
	Żółć	0 - 4 h	28,0	15,5	7,2	5,1			
	Kał	-	-	-	-	-			
Psy	Osocze	0,5 h	-	92,8	n.w.	7,2	95082	26	
	Mocz	0 - 24 h	6,6	6,4	n.w.	n.w.			
	Żółć	0 - 4 h	32,0	28,5	2,8	n.w.			
	Kał	-	-	-	-	-			
Ludzie	Osocze	1 h	-	87,5	Ślad	12,5	CD-102	42	
	Mocz	0 - 24 h	5,5	2,4	2,9	n.w.			
	Żółć	-	-	-	-	-			
	Kał	-	-	-	-	-			

Informacje dodatkowe:
 * - Podanie dodwunastnicze w celu pobrania żółci
 n.w. - Nie wykryto

Przykład

2.6.5.13. Farmakokinetyka: Wydalanie	Związek badany: Kuritol sodowy
---	---------------------------------------

Gatunek:	Szczur	Szczur	Pies	Pies
-----------------	--------	--------	------	------

Płeć (M/F)/ liczba zwierząt:	4 M	4 M	3 M	3 M
Warunki podania (na czczo/ po karmieniu):	Na czczo	Na czczo	Na czczo	Na czczo
Vehiculum/postać:	Roztwór	Roztwór	Kapsułka	Roztwór
	Woda	Sól fizjologiczna		Sól fizjologiczna
Sposób podawania:	Doustnie	Dożylnie	Doustnie	Dożylnie
Dawka (mg/kg):	10	5	10	5
Związek oznaczany:	TRA ^a	TRA ^a	TRA ^a	TRA ^a
Metoda oznaczania:	LSC	LSC	LSC	LSC

Droga wydalania	Mocz	Kał	Razem	Mocz	Kał	Razem	Mocz	Kał	Razem	Mocz	Kał	Razem
Czas												
0 - 24 h	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0 - 48 h	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0 - 72 h	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0 - 96 h	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102

Nr badania	95102	95156
Umiejscowienie w CTD	tom 20 część	tom 20 część

Informacje dodatkowe:
^a - całkowita radioaktywność; procent odzysku, ¹⁴C

Przykład

2.6.5.14. Farmakokinetyka: Wydalanie z żółcią	Związek badany: Kuritol sodowy
--	---------------------------------------

Gatunek:	Szczur	Szczur				
Płeć (M/F)/liczba zwierząt:	4 M	4 M				
Warunki podania (na czczo/po karmieniu):	Na czczo	Na czczo				
Vehiculum/postać:	Roztwór	Roztwór				
	Woda	Sól fizjologiczna				
Sposób podawania:	Doustnie	Dożylnie				
Dawka (mg/kg):	10	5				
Związek oznaczony:	TRA ^a	TRA ^a				
Metoda oznaczania:	LSC	LSC				
Droga wydalania:	Żółć	Mocz	Razem	Żółć	Mocz	Razem
Czas						
0 - 2h	37	-	37	75	-	75
0 - 4h	50	-	50	82	-	82
0 - 8 h	62	-	62	86	-	86
0 - 24 h	79	9	86	87	11	98
0 - 48 h	83	10	93	88	11	99

Nr badania: 95106

Umieszczenie w CTD: tom 20 część

^a - całkowita radioaktywność; procent odzysku, ¹⁴C

Przykład

2.6.7.1. Toksykologia	Przegląd	Związek badany: Kuritol sodowy
-----------------------	----------	--------------------------------

Rodzaj badania	Gatunek i szczep	Sposób podawania	Okres podawania	Dawki (mg/kg) ^a	Zgodność z GLP	Wykonawca badania	Nr badania	Umieszczenie	
								tom	część

Toksyczność po podaniu jednorazowym	Myszy CD-1	Sonda	-	0; 1.000; <u>2.000</u> ; 5.000	Tak	Sponsor Inc.	96046	1	
		Dożylnie	-	0; <u>100</u> ; 250; 500	Tak	CRO Co.	96047	1	
	Szczury Wistar	Sonda	-	0; <u>1.000</u> ; 2.000; 5.000	Tak	Sponsor Inc.	96050	1	
		Dożylnie	-	0; 100; <u>250</u> ; 500	Tak	CRO Co.	96051	1	
Toksyczność po podaniu wielokrotnym	Myszy CD-1	W paszy	3 miesiące	0; 62,5; <u>250</u> ; 1.000; 4.000; 7.000	Tak	CRO Co.	94018	2	
	Szczury Wistar	W paszy	2 tygodnie	0; <u>1.000</u> ; 2.000; 4.000;	Nie	Sponsor Inc.	94019	3	
		Sonda	2 tygodnie	0; <u>500</u> ; 1.000; 2.000	Nie	Sponsor Inc.	94007	3	
		Sonda	3 miesiące	0; <u>200</u> ; 600; 1.800	Tak	Sponsor Inc.	94214	4	
		Sonda	6 miesięcy	0; 100; <u>300</u> ; 900	Tak	Sponsor Inc.	95001	5	
	Psy Beagle	Kapsułki	1 miesiąc	0; 10; <u>40</u> ; 100	Tak	Sponsor Inc.	94020	6	
		Kapsułki	9 miesięcy	0; <u>5</u> ; 20; 50	Tak	Sponsor Inc.	96041	7	
	Małpy (Cynomolgus monkey)	Sonda	5 dni	0; <u>500</u> ; 1.000	Nie	CRO Co.	94008	8	
Genotoksyczność	S.typhimurium i E. coli	In vitro	-	0; 500; 1.000; 2.500 lub 5.000 µg/płytkę	Tak	Sponsor Inc.	96718	9	
	Limfocyty człowieka	In vitro	-	0; 2,5; 5; 10; 20 i 40 µg/płytkę	Tak	CRO Co.	97634	9	
	Szczury Wistar	Sonda	3 dni	0; 1.000; 2.000	Tak	Sponsor Inc.	96037	9	

^a - O ile nie podano inaczej. W badaniu toksyczności po podaniu jednorazowym i po podaniu wielokrotnym dawka NOAEL jest podkreślona. (NOAEL - najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych).

Przykład

2.6.7.1. Toksykologia	Przegląd (cd.)	Związek badany: Kuritol sodowy
-----------------------	----------------	--------------------------------

Rodzaj badania	Gatunek i szczep	Sposób podawania	Okres podawania	Dawki (mg/kg) ^a	Zgodność z GLP	Wykonawca badania	Nr badania	Umiejscowienie	
								tom	część
Rakotwórczość	Myszy CD-1	W paszy	21 miesięcy	0; 0; 25; 100; 400	Tak	CRO Co.	95012	10	
	Szczury Wistar	Sondą	24 miesięcy	0; 0; 25; 100; 400	Tak	Sponsor Inc.	95013	12	
Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	Szczury Wistar	Sondą	a	0; 5; 30; 180	Tak	CRO Co.	96208	14	
	Szczury Wistar	Sondą	F: C6 - C15 ^b	0; 10; 100; 1.000	Tak	Sponsor Inc.	94211	15	
	Króliki NZW	Sondą	F: C6 - C 18 ^b	0; 1; 5; 25	Tak	CRO Co.	97028	16	
	Szczury Wistar	Sondą	F: C6 - L 21 ^b	0; 7,5; 75; 750	Tak	Sponsor Inc.	95201	17	
Tolerancja miejscowa	Króliki NZW	Na skórę	1 h	0,15 mg	Nie	Sponsor Inc.	95015	18	
Inne badania toksyczności									
Działanie uczulające	Świnka morska	Podskórnice	1 raz w tygodniu przez 3 tygodnie	0,5 mg	Nie	CRO Co	97012	18	
Badanie toksyczności zanieczyszczeń	Szczury Wistar	Sondą	2 tygodnie	0; 1.000; 2.000	Tak	Sponsor Inc.	97025	18	

^a - Samce: 4 tygodnie przed kojarzeniem. Samice: 2 tygodnie przed kojarzeniem aż do 7. dnia ciąży.

^b - C = dzień ciąży L = dzień laktacji

Przykład

2.6.7.2. Toksykokinetyka	Przegląd badań toksykokinetycznych	Związek badany: Kuritol sodowy
--------------------------	------------------------------------	--------------------------------

Rodzaj badania	Układ badany	Sposób podawania	Dawki (mg/kg)	Zgodność z GLP	Nr badania	Umiejscowienie	
						tom	część
3-miesięczne badanie zakresu dawkowania	Myszy	W paszy	62,5; 250; 1.000; 4.000;	Tak	94018	2	

			7.000				
2-tygodniowe badanie toksyczności	Szczury	Sonda	500; 1.000; 2.000	Nie	94007	3	
6-miesięczne badanie toksyczności	Szczury	Sonda	100; 300; 900	Tak	95001	5	
1-miesięczne badanie toksyczności	Psy	Kapsułki	10; 40; 100	Tak	94020	6	
9-miesięczne badanie toksyczności	Psy	Kapsułki	5; 20; 50	Tak	96041	7	
Rakotwórczość	Myszy	W paszy	25; 100; 400	Tak	95012	10	
Rakotwórczość	Szczury	Sonda	25; 100; 400	Tak	95013	12	
Toksykokinetyka	Króliki	Sonda	1; 5; 25	Nie	97231	16	

Przykład

2.6.7.3. Toksykokinetyka	Przegląd danych tosykokinetycznych	Związek badany: Kuritol sodowy
---------------------------------	---	---------------------------------------

Dawka dobową (mg/kg)	AUC w stanie równowagi (µg x h/ml)						
	Myszy ^a		Szczury ^b		Psy ^c	Króliki samice ^b	Ludzie ^f
	M	F	M	F			
1						9	3
5					3	25	
10					4		
20					10		
25	10	12	6	8		273	
40					10		
50					12		
62,5	35	40					
100	40	48	25 ^{-d} , 20 ^e	27 ^{-d} , 22 ^e	40		
250	120	135					

300						
400			68	72		
500	815	570	90	85		
900			125	120		
1.000			200	190		
2.000	2.103	1.870	250	240		
4.000			327	321		
7.000	4.975	3.987				
	8.241	7.680				

^a - W paszy.

^b - Sondą.

^c - W kapsułkach. Samce i samice łącznie.

^d - 6 - miesięczne badanie toksyczności.

^e - Rakotwórczość.

^f - Protokół 147-007,

Przykład

2.6.7.3. Toksykokinetyka	Przegląd danych toksykokinetycznych	Związek badany: Kuritol sodowy
---------------------------------	--	---------------------------------------

wzór

Wartości AUC_{24hr} u ludzi niezmiennego związku MM-180801 w stanie równowagi, po wielokrotnym, doustnym podaniu 1, 2,5 i 5 mg OD w porównaniu z tymi wartościami u myszy w badaniu rakotwórczości, w 6-miesięcznym badaniu toksyczności u szczurów i w 9-miesięcznym badaniu toksyczności u psów.

Przykład

2.6.7.4. Toksykologia	Substancja czynna	Związek badany: Kuritol sodowy
------------------------------	--------------------------	---------------------------------------

Nr serii	Czystość (%)	Zidentyfikowane zanieczyszczenia ^a	Nr badania	Rodzaj badania
----------	--------------	---	------------	----------------

		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>		
Proponowana specyfikacja	>95	<input type="checkbox"/> 0,1	<input type="checkbox"/> 0,2	<input type="checkbox"/> 0,3	-	-
LN 125	98,2	0,1	0,1	0,2	94007 94008 96718	2-tygodniowe badanie zakresu dawkowania na szczurach 5-dniowe badanie zakresu dawkowania na małpach Test Ames'a
94NA103	99,1	0,2	0,1	0,2	96046 96050 94214 94020 97634	Badanie na myszach po doustnym podaniu jednorazowym Badanie na szczurach po doustnym podaniu jednorazowym 3-miesięczne badanie na szczurach po podaniu doustnym 1-miesięczne badanie na psach po podaniu doustnym Badanie in vitro na limfocytach człowieka
95NA215	97,3	0,1	0,3	0,1	96047 96051 96037 94211 97028	Badanie na myszach po dożylnym podaniu jednorazowym Badanie na szczurach po dożylnym podaniu jednorazowym Test mikrojądrowy wykonany na szczurach Badanie na szczurach rozwoju zarodka i płodu Badanie na królikach rozwoju zarodka i płodu
95NB003	94,6	0,2	0,3	0,4	94019 97012	2-tygodniowe badanie zdolności odczuwania smaku u szczurów Badanie działania uczulającego na królikach
96NB101	99,0	0,4	0,1	0,0	94018 95001 95002 95012 95013 96208 95015	3-miesięczne badanie zakresu dawkowania na myszach po podaniu w paszy 6-miesięczne badanie na szczurach po podaniu doustnym 12-miesięczne badanie na psach po podaniu doustnym Badanie rakotwórczości na myszach po podaniu w paszy Badanie rakotwórczości na szczurach po podaniu doustnym Badanie na szczurach płodności i wczesnego rozwoju zarodka Badanie na królikach działania drażniącego na skórę

^a - Procent powierzchni.

Przykład

2.6.7.5. Toksyczność po podaniu jednorazowym	Związek badany: Kuritol sodowy
---	---------------------------------------

Gatunek/szczep	Sposób podawania (vehiculum/postać)	Dawki (mg/kg)	Płeć oraz liczba/grupa	Najwyższa dawka, po której nie stwierdzono padnięć (mg/kg)	Przybliżona dawka śmiertelna (mg/kg)	Istotne spostrzeżenia	Nr badania
Myszy CD-1	Sondą (woda)	0, 1.000, 2.000, 5.000	10 M 10 F	<input type="checkbox"/> 5.000 <input type="checkbox"/> 5.000	> 5.000	<input type="checkbox"/> 2.000: przejściowy spadek masy ciała 5.000: spadek aktywności, drgawki, zapaść	96046
	Dożylnie (sól fizjolog.)	0, 100, 250, 500	10 M 10 F	250 250	> 250 < 500	<input type="checkbox"/> 250: spadek masy ciała 500: 3M i 2F padły	96047
Szczury Wistar	Sondą (CMC/zawiesina)	0, 1.000, 2.000, 5.000	5 M 5 F	2.000 <input type="checkbox"/> 5.000	> 2.000 < 5.000	<input type="checkbox"/> 2.000: przejściowy spadek masy ciała, brak aktywności, zabarwiony wyciek z nosa 5.000: 2M padły	96050
	Dożylnie (5% dekstroza)	0, 100, 250, 500	5 M 5 F	250 <input type="checkbox"/> 500	> 250 < 500	<input type="checkbox"/> 250: spadek masy ciała u samców 500: 3 M padły	96051

Przykład

2.6.7.6. Toksyczność po podaniu wielokrotnym	Badania wstępne	Związek badany: Kuritol sodowy
---	------------------------	---------------------------------------

Gatunek/szczep	Sposób podawania (vehiculum/postać)	Okres podawania	Dawki (mg/kg)	Płeć oraz liczba /grupa	NOAEL ^a (mg/kg)	Istotne spostrzeżenia	Nr badania
Myszy CD-1	W paszy	3 miesiące	0; 62,5; 250; 1.000; 4.000 i 7.000	10 M, 10 F	M: 4.000 F: 1.000	4000: niższa masa ciała; u niektórych myszy nadżerki/wrzody w żołądku 7000: 4M i 6F padły/uśmiercono; niższa masa ciała; zmiany nekrotyczne w pojedynczych komórkach wątroby	94018
Szczury Wistar	W paszy	2 tygodnie	0; 1.000; 2.000; i 4.000	5 M, 5 F	1.000	2000: niższa masa ciała; 4000: 2M i 1F padły/uśmiercone ze względów etycznych	94019
	Sondą (woda)	2 tygodnie	0; 500; 1.000 i 2.000	5M, 5F	1.000	2000: niższa masa ciała; zmiany nekrotyczne w pojedynczych komórkach wątroby	94007
Psy Beagle	Sondą (CMC/ zawiesina)	5 dni	0; 500; 1.000	1 M, 1 F	<500	500: spadek masy ciała, brak łaknienia	94008

^a - (NOAEL - najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych).

Przykład nr 1

2.6.7.7.A Toksyczność po podaniu wielokrotnym	Tytuł sprawozdania: MM-180801: 3-miesięczne badanie toksyczności u szczurów po podaniu doustnym	Związek badany: Kuritol sodowy
--	--	---------------------------------------

Gatunek/szczep: Szczury Wistar	Okres podawania: 3 miesiące	Nr badania: 94214
Początkowy wiek zwierząt: 5 tygodni	Okres obserwacji po zakończeniu podawania: 1 miesiąc	Umiejscowienie w CTD: tom część
Data podania pierwszej dawki: 15 stycznia 1994 r.	Sposób podawania: sondą	
	Vehiculum/postać: roztwór wodny	Zgodność z GLP: tak
Szczególne cechy badania: brak		

Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL): 200 mg/kg		
---	--	--

Dawka dzienna (mg/kg)	0 (kontrola)		200		600		1800	
Liczba zwierząt	M: 30	F: 30	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 30	F: 30
Toksykokinetyka: AUC (µg x h/ml)								
Dzień 1	-	-	30	28	130	125	328	302
Dzień 28	-	-	52	47	146	140	400	380
Dzień 90	-	-	50	51	160	148	511	475
Istotne spostrzeżenia								
Zwierzęta padłe/uśmiercone ze względów etycznych	0	0	0	0	0	0	0	0
Masa ciała (% ^a)	394g	244g	0	-1	-10*	-11*	-25**	-45**
Spożycie paszy (% ^a)	20,4g	17,2g	0	-1	-1	-8*	-30**	-50**
Obserwacje kliniczne								
Zwiększona aktywność	-	-	-	-	-	+	-	++
Zabarwiony wyciek z nosa, zaplamiona sierść (kolor czerwony)	-	-	-	-	-	-	++	++
Wychudzenie, piloerekcja, sztywny chód	-	-	-	-	-	-	-	-
Oftalmoskopia								

- brak istotnych spostrzeżeń + łagodne ++ średnie +++ znaczne

Test Dunnett'a: * - p < 0.05 ** - p < 0.01

a - Po zakończeniu okresu dawkowania. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

Przykład nr 1

2.6.7.7 A Toksyczność po podaniu wielokrotnym	Nr badania: 94214 (cd.)
---	-------------------------

Dawka dobową (mg/kg)	0 (Kontrola)		200		600		1800	
Liczba zwierząt	M: 30	F: 30	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 30	F: 30
Hematologia								
Hemoglobina (g/dl)	15,8	15,0	15,7	14,9	15,8	14,6	14,0 *	13,1*
Liczba erytrocytów (x10 ⁶ /mm ³)	8,1	-	7,9	-	8,1	-	7,4 *	-
MCH	-	22	-	21	-	22	-	19 *
MCHC	-	34	-	34	-	34	-	30 *
Liczba płytek (x10 ³ /mm ³)	846	799	825	814	914	856	931 *	911 *
Badania biochemiczne surowicy								
Kreatynina (mg/dl)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1,1 *	1,1 *
Białka (g/dl)	-	6,7	-	6,6	-	6,6	-	5,0 *
Cholesterol (mg/dl)	96	-	86	-	90	-	105 *	-
ALT (j.m./l)	67	56	60 *	52	55 *	47 *	53 *	58
AST (j.m./l)	88	92	96	90	87 *	84 *	85 *	93
Bilirubina (mg/dl)	0,18	0,20	0,17	0,20	0,18	0,20	0,22 **	0,26 **
Wapń (mEq/l)	-	10,7	-	10,8	-	10,8	-	9,8 **
Fosfor (mEq/l)	9,3	-	9,3	-	9,3	-	8,2 *	-
Badanie moczu								
Białko (mg/dl)	260	49	102	34	123	54	126 *	22 *
pH	7,5	-	7,5	-	7,2	-	6,3 **	-
Glukoza (mg/dl)	-	0	-	0	-	20	-	98 **
Objętość moczu (ml)	-	18	-	18	-	16	-	12 *

- brak istotnych spostrzeżeń

Test Dunnett'a: * - p < 0,05

** - p < 0,01

Przykład nr 1

2.6.7.7 A Toksyczność po podaniu wielokrotnym			Nr badania: 94214 (cd.)					
Dawka dobową (mg/kg)	0 (Kontrola)		200		600		1800	
Liczba zwierząt	M: 30	F: 30	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 30	F: 30
Masa narządów^b (%)								
Nerka	3,01 g	1,75 g	0	+ 5 *	+ 1	+ 8 **	+ 12 **	+ 20 **
Wątroba	15,9 g	8,01 g	0	+ 1	+ 10 *	+ 12 *	+ 12 *	+ 20 **
Patologia stwierdzona makroskopowo								
Liczba badań	20	20	20	20	20	20	20	20
Nerki: bladość	0	0	0	0	0	5	1	2
Część wydzielnicza żołądka: Odbarwienie		0	0	0	0	1	1	4
Histopatologia								
Liczba badań	20	20	20	20	20	20	20	20
Nerki: rozszerzenie kanalików	0	0	0	0	0	6	3	4
Łagodne	0	0	0	0	0	6	1	0
Umiarkowane	0	0	0	0	0	0	2	4
Część wydzielnicza żołądka: Nadżerki	0	0	0	0	0	2	2	9
Badania dodatkowe	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocena po zakończeniu podawania								
Liczba badań	10	10	0	0	0	0	10	10
Masa ciała^a (%)	422 g	265 g	-1	-2	-3	-4	-10 *	-20 **
Masa nerki^b (%)	3,24 g	1,81 g	0	-1	-1	0	+ 8 *	+ 10

- brak istotnych spostrzeżeń.

Test Dunnett'a: *- p < 0,05 ** - p < 0,01

- ^a - Po zakończeniu okresu dawkowania. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).
- ^b - Podano masy bezwzględne oraz względne w stosunku do kontroli; dla różnic mas zaznaczono kierunek zmian. Liczba wskazuje procentową różnicę w stosunku do bezwzględnych mas narządów.

Przykład nr 2

2.6.7.7B Toksyczność po podaniu wielokrotnym	Tytuł raportu: MM-180801: 1-miesięczne badanie toksyczności u psów po podaniu doustnym	Związek badany: Kuritol sodowy
---	--	---------------------------------------

Gatunek/szczep: Psy Beagle	Okres podawania: 1 miesiąc	Nr badania: 94020
Początkowy wiek zwierząt: 5-6 miesięcy	Okres obserwacji po zakończeniu podawania: brak	Umiejscowienie w CTD: tom 6 część
Data podania pierwszej dawki: 2 lutego 1994 r.	Droga podania: doustna	
	Vehiculum/postać: kapsułki żelatynowe	Zgodność z GLP: tak

Szczególne cechy badania: Ocena indukcji enzymów wątrobowych po zakończeniu badania.
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL): 10 mg/kg

Dawka dobową (mg/kg)	0 (kontrola)		10		40		100	
Liczba zwierząt	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M:3	F: 3	M: 3	F: 3
Toksykokinetyka: AUC (µg x h/ml):								
Dzień 1	-	-	5	6	10	12	40	48
Dzień 28	-	-	4	5	8	11	35	45
Istotne spostrzeżenia:								
Zwierzęta padłe/uśmiercone ze względów etycznych	0	0	0	0	0	0	0	0
Masa ciała (% ^a)	9,8 kg	9,2 kg	0	0	-1	-19**	0	-18**
Obserwacje kliniczne:								
Obniżona aktywność (po podaniu)	-	-	-	-	-	-	+	++

Oftalmoskopia	-	-	-	-	-	-	-	-
Elektrokardiografia	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematologia	-	-	-	-	-	-	-	-
Badania biochemiczne surowicy								
ALT (j.m./l): tydzień 2	22	25	24	27	21	24	48*	69**
tydzień 4	25	27	26	25	23	25	54*	84**

- brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

Test Dunnett'a: * - p < 0,05 ** - p < 0,01

^a - Po zakończeniu okresu dawkowania. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

Przykład nr 2

2.6.7.7 B Toksyczność po podaniu wielokrotnym	Nr badania: 94020 (cd.)
---	-------------------------

Dawka dobową (mg/kg)	0 (Kontrola)		10		40		100	
Liczba zwierząt	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Masa narządu ^a (%)								
Wątroba	339 g	337 g	+ 1	- 1	+ 17 **	+ 16 **	+ 23 **	+ 21 **
Patologia stwierdzona makroskopowo	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopatologia								
Liczba badań	3	3	3	3	3	3	3	3
Wątroba: Przerost środkowej części zrazika	0	0	0	0	0	0	2	3
Dodatkowe badania								
Indukcja enzymów wątrobowych	-	-	-	-	-	-	-	-

- brak istotnych spostrzeżeń.

Test Dunnett'a: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

^a - Podano masy bezwzględne oraz względne w stosunku do kontroli; dla różnic mas zaznaczono kierunek zmian. Liczba wskazuje procentową różnicę w stosunku do bezwzględnych mas narządów.

Przykład nr 1

2.6.7.8A Genotoksyczność: in vitro	Tytuł sprawozdania: MM-180801: Test Ames'a badania mutacji powrotnych u <i>S.typhimurium</i> i <i>E.coli</i>	Związek badany: Kuritol sodowy
Test indukcji: Mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych	Liczba niezależnych badań: 2	Nr badania: 966669
Szczep: <i>S.typhimurium</i> i <i>E.coli</i>	Liczba powtórzonych oznaczeń: 3	Umiejscowienie w CTD: tom 10 część
Układ metabolizujący: frakcja S9 (7,1 %) z wątroby szczura indukowana aroklodem	Liczba badanych komórek/kolonii: -	

Vehiculum: Dla związku badanego: DMSO	Dla kontroli pozytywnej: DMSO	Zgodność z GLP: Tak
Warunki badania: hodowla 48 h		Data badania: Luty 1996 r.
Działanie cytotoksyczne: Brak		
Działanie genotoksyczne: Brak		

Aktywacja metaboliczna	Związek badany	Dawka ($\mu\text{g}/\text{płytkę}$)	Badanie nr 1 Liczba kolonii rewertantów (średnia \pm SD)				
			TA 98	TA 100	TA1535	TA 1537	WP2 uvrA
Bez aktywacji	DMSO	100 $\mu\text{g}/\text{płytkę}$	24 \pm 9	129 \pm 4	15 \pm 4	4 \pm 2	17 \pm 3
	MM-180801	312,5	24 \pm 6	128 \pm 11	12 \pm 4	4 \pm 2	14 \pm 2
		625	32 \pm 9	153 \pm 9	9 \pm 2	8 \pm 2	17 \pm 5
		1.250	30 \pm 4	152 \pm 12	9 \pm 3	9 \pm 2	18 \pm 4
		2.500	27 \pm 5	140 \pm 6	9 \pm 3	5 \pm 1	19 \pm 1
		5.000 ^a	30 \pm 3	137 \pm 21	15 \pm 1	7 \pm 2	13 \pm 4
	2-Nitrofluoren	2	696				

	Azydek sodowy	1		542	468		
	9-Aminoakrydyna	100				515	
	Siarczan metylometanu	2,5 µl/płytkę					573
Z aktywacją	DMSO	100 µl/płytkę	27 ± 6	161 ± 12	12 ± 5	5 ± 1	21 ± 8
	MM-180801	312,5	31 ± 4	142 ± 8	12 ± 5	4 ± 2	17 ± 3
		625	30 ± 1	156 ± 15	17 ± 2	9 ± 5	23 ± 3
		1.250	33 ± 2	153 ± 13	13 ± 3	8 ± 2	18 ± 3
		2.500	35 ± 8	160 ± 4	10 ± 2	8 ± 2	19 ± 5
		5.000 ^a	31 ± 4	153 ± 5	9 ± 4	7 ± 1	
	2-Aminoantracen	2,5 10	1.552	1.487	214	61	17 ± 4 366

^a - Precypitacja.

Przykład nr 2

2.6.7.8B Genotoksyczność: in vitro	Tytuł sprawozdania: MM-180801: Test cytogenetyczny na pierwotnych hodowlach limfocytów ludzkich	Związek badany: Kuritol sodowy
Test indukcji: Aberracji chromosomowych	Liczba niezależnych badań: 1	Nr badania: 966668
Szczep: Pierwotna hodowla limfocytów ludzkich	Liczba powtórzonych oznaczeń: 2	Umiejscowienie w CTD: tom 10 część
Układ metabolizujący: frakcja S9 (5 %) z wątroby szczura indukowana aroklodem	Liczba badanych komórek/kolonii: 100	
Vehiculum: Dla związku badanego: DMSO	Dla kontroli pozytywnej: DMSO	Zgodność z GLP: Tak
Warunki badania: hodowla 24 h bez frakcji S9; hodowla 24 h, w tym 5 h ze związkiem badanym z frakcją i bez frakcji S9		Data badania: Sierpień 1996 r.
Działanie cytotoksyczne: Zależne od dawki zmniejszenie indeksu mitotycznego		
Działanie genotoksyczne: Aberracje chromosomowe bez frakcji S9 przy 10 i 20 µg/ml i w obecności S9 przy 50 i 200 µg/ml		

Aktywacja metaboliczna	Związek badany	Stężenie (µg/ml)	Cytotoksyczność ^a (% kontroli)	Komórki z aberracjami (średnia w %)	Liczba aberracji/komórkę	Całkowita liczba komórek poliploidalnych
Bez aktywacji	DMSO	-	100	2,0	0,02	4
	MM-180801	2,5	78	3,0	0,03	3
		5	59	4,0	0,05	4
		10	36	16,5**	0,20	2
		20	32	35,0**	0,55	3
	Mitomycyna	0,10	52	38,5**	0,64	5
Z aktywacją	DMSO	-	100	4,0	0,04	3
	MM-180801	2,5	91	4,5	0,05	3
		10	88	4,5	0,05	2
		50	80	9,5*	0,10	4
		200	43	34,0**	0,66	3
	Cyklofosamid	4	68	36,5**	0,63	6

Test Dunnett'a: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$
^a - Na podstawie indeksu mitotycznego.

Przykład nr 1

2.6.7.9A Genotoksyczność: in vivo	Tytuł sprawozdania: MM-180801: Test mikrojądrowy u szczurów po podaniu doustnym	Związek badany: Roztwór kuritolu
Test indukcji: Mikrojąder w komórkach szpiku kostnego	Schemat podawania: 1 raz/dobę przez 3 dni	Nr badania: 96683
Gatunek/szczep: Szczury Wistar	Czas pobierania prób: 24 h po ostatniej dawce	Umiejscowienie w CTD: tom 10 część
Wiek: 5 tygodni	Sposób podawania: sondą	
Komórki badane: Erytrocyty polichromatyczne	Vehiculum/Postać: Roztwór wodny	

Liczba badanych komórek/zwierzę: 2.000		Zgodność z GLP: Tak
Cechy szczególne badania: Brak		Data podawania: Lipiec 1996 r.
Działanie toksyczne/cytotoksyczne: przy 2.000 mg/kg - objawy kliniczne, dwa padnięcia i wzrost liczby erytrocytów polichromatycznych w szpiku kostnym		
Działanie genotoksyczne: Brak		
Potwierdzenie narażenia: Objawy toksyczności przy dawce 2.000 mg/kg		

Związek badany	Dawka (mg/kg)	Liczba zwierząt	Średni % erytrocytów polichromatycznych (±SD)	Średni % mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych (±SD)
Vehiculum	0	5 M	52 ± 1,9	0,20 ± 0,12
MM-180801	2	5 M	54 ± 3,7	0,25 ± 0,16
	20	5 M	49 ± 3,1	0,20 ± 0,07
	200	5 M	50 ± 2,1	0,26 ± 0,08
	2.000	5 M	31 ± 2,1	0,12 ± 0,03
Cyklofosfamid	7	5 M	5 ± 2,3	2,49 ± 0,30**

Test Dunnett'a: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

Przykład nr 2

2.6.7.9B Genotoksyczność: In vivo	Tytuł sprawozdania: MM-180801: Nieplanowa synteza DNA u szczurów po podaniu doustnym	Związek badany: Roztwór kuritolu
Test indukcji: Nieplanowej syntezy DNA	Schemat podawania: Podanie jednorazowe	Nr badania: 51970
Gatunek/szczep: Szczury Wistar	Czas pobierania prób: 2 i 16 h	Umiejscowienie w CTD: tom 11 część
Wiek: 5 tygodni	Sposób podawania: sondą	
Komórki badane: hepatocyty	Vehiculum/Postać: Roztwór wodny	
Liczba badanych komórek/zwierzę: 100		Zgodność z GLP: Tak
Cechy szczególne badania: Brak		Data podawania: Styczeń 1997 r.

Działanie toksyczne/cytotoksyczne: Brak		
Działanie genotoksyczne: Brak		
Potwierdzenie narażenia: Toksykokinetyka - patrz badanie nr 94007, Badanie toksyczności u szczurów po dwutygodniowym podawaniu doustnym		

Związek badany	Dawka (mg/kg)	Liczba zwierząt	Czas H	Jądrowe Średnia ± SD	Cytoplazmatyczne Średnia ± SD	NG Średnia ± SD	% IR Średnia ± SD	NGIR Średnia ± SD
Vehiculum	0	3 M	16	3,5 ± 0,2	7,3 ± 0,3	-3,8 ± 0,4	0 ± 0	-
MM-180801	2	3 M	2	3,0 ± 1,1	5,5 ± 1,4	-2,6 ± 0,4	0 ± 0	-
	2	3 M	16	4,1 ± 0,5	6,5 ± 0,8	-2,4 ± 0,2	0 ± 0	-
	20	3 M	2	3,9 ± 0,2	6,9 ± 0,3	-3,0 ± 0,1	1 ± 0	5,7 ± 0,4
	20	3 M	16	3,6 ± 0,3	6,3 ± 0,4	-2,7 ± 0,2	0 ± 0	-
	200	3 M	2	4,2 ± 0,2	7,5 ± 0,3	-3,4 ± 0,2	0 ± 0	-
	200	3 M	16	3,1 ± 0,3	5,3 ± 0,3	-2,2 ± 0,1	0 ± 0	-
	2.000	3 M	2	4,8 ± 0,4	8,2 ± 0,7	-3,4 ± 0,4	0 ± 0	-
	2.000	3 M	16	2,7 ± 0,1	4,8 ± 0,3	-2,1 ± 0,3	0 ± 0	-
DMN (dwumetylo - nitrozoamina)	10	3 M	2	10,7 ± 3,0	5,8 ± 1,0	4,9 ± 2,1	41 ± 15	11,4 ± 0,4

Jądrowe = Liczba ziarnistości w jądrze; liczba ziarnistości w przeliczeniu na jądro.

Cytoplazmatyczne = Liczba ziarnistości w cytoplazmie; najwyższa liczba ziarnistości w cytoplazmie zliczonych z 2 obszarów sąsiadujących z jądrem o powierzchni wielkości jądra.

NG = Różnica (netto) liczby ziarnistości/jądro; liczba ziarnistości/jądro minus liczba ziarnistości/cytoplazmę.

% IR = Procent komórek z liczbą ziarnistości powyżej 5 NG.

NGIR = Średnia różnica (netto) liczby ziarnistości/jądro w komórce w fazie naprawy.

Przykład

2.6.7.10. Rakotwórczość	Tytuł sprawozdania: MM-180801: Badania rakotwórczości u myszy po podaniu z paszą	Związek badany: Kuritol sodowy
--------------------------------	---	---------------------------------------

Gatunek/szczep: Myszy CD-1	Okres podawania: 21 miesięcy	Nr badania: 95012
Wiek na początku badania: 6 tygodni	Sposób podawania: Z paszą	Umiejscowienie w CTD: tom, część
Data podania pierwszej dawki: 20 września 1995 r.	Vehicle/postać: Pasza	
	Grupy kontrolne: Pasza bez związku badanego	Zgodność z GLP: Tak
Uzasadnienie wyboru największej dawki: W oparciu o końcowe kryterium oceny toksyczności		
Cechy szczególne badania: 12 dodatkowych samców i 12 dodatkowych samic z grup badanych skrwawiono po 6 miesiącach w celu przeprowadzenia badań toksykokinetycznych i wyłączono z badania		

Dawka dobową (mg/kg)	0 (kontrola)		25		100		400	
Płeć	M	F	M	F	M	F	M	F
Toksykokinetyka:								
AUC w 28. dniu ($\mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}^{\text{a}}$)	-	-	10	12	40	48	815	570
Css w 180. dniu ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	-	-	0,4	0,5	1,7	0,3	34	24
Liczba zwierząt:								
na początku badania	60	60	60 ^c	60	60	60	60	60
padłe/uśmiercone ze względów etycznych	16	16	15	13	18	20	27	25
uśmiercone na końcu badania	44	44	44 ^c	47	42	40	33	35
przeżycie (%)	67	73	75	80	71	68	56	59
Masa ciała (%^b)	33 g	31 g	0	0	-7*	0	-13**	-19**
Spożycie paszy (%^b)	6 g/dobę	5 g/dobę	0	0	-9*	-8*	-17**	-15**

Test Dunnett'a: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

^a - Z badania nr 95013.

^b - Po 6 miesiącach. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

^c - W obliczeniach nie uwzględniono jednej brakującej myszy.

Przykład

2.6.7.10. Rakotwórczość	Nr badania: 95012 (cd.)							
--------------------------------	--------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Dawka dobową (mg/kg)	0 (kontrola)		25		100		400	
Liczba zwierząt	M: 60	F: 60	M: 59	F:60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Liczba zwierząt ze zmianami nowotworowymi:								
Skóra: Naczyniak	0	1	1	0	6 ^b	1	13 ^b	0
Naczyniakomięsak	1	3	2	2	9	11	18 ^a	24 ^a
Nadnercza: Gruczolak kory nadnerczy	4	1	2	0	4	3	3	1
Gruczolakorak kory nadnerczy	0	0	0	0	0	1	0	0
Gruczolak + gruczolakorak	4	1	2	0	4	3	3	1
Guz chromochłonny	0	0	0	0	1	1	0	1
Kości: Mięsak kostno- i chrzęstnopochozny	0	1	0	1	0	0	0	0
Kostniak	0	1	0	0	0	0	0	0
Najądrza: Mięsak niezróżnicowany	0	0	1	0	0	0	1	0
Pęcherzyk żółciowy: Gruczolak	0	0	1	0	0	0	0	0
Gruczoł Harderian'a: Gruczolak	4	2	3	1	3	4	3	1
Nerki: Gruczolak nerkowokomórkowy	1	2	0	0	2	0	0	0
Wątroba: Gruczolak wątrobowokomórkowy	3	1	4	2	3	1	4	1
Rak wątrobowokomórkowy	2	1	1	2	3	1	0	1
Gruczolak wątrobowokomórkowy + rak	3	2	4	3	5	2	4	1
Płuca: Gruczolak pęcherzykowopochodny/oskrzelikowopochodny	13	10	11	11	14	7	13	4
Rak pęcherzykowopochodny/oskrzelikowopochodny	4	0	1	1	2	2	1	1
Gruczolak + rak	15	10	11	12	15	9	13	5

^a - Analiza trendu, $p < 0,005$.

^b - Analiza trendu, $p < 0,025$.

Przykład

2.6.7.10. Rakotwórczość	Nr badania: 95012 (cd.)
--------------------------------	--------------------------------

Dawka dobową (mg/kg)	0 (kontrola)		25		100		400	
	M: 60	F: 60	M: 59	F:60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Liczba zwierząt								
Śródpiersie: Mięsak niezróżnicowany	0	1	0	0	0	1	0	0
Jajowód: Gruczolak		1		1		0		0
Trzustka: Wyspiak	1	0	0	0	0	0	0	0
Otrzewna: Kostniakomięsak	1	0	0	0	1	0	0	1
Pęcherzyki nasienne: Gruczolak	0		1		0		0	
Żołądek: Mięsak kostno- i chrzestnopochozny	0	0	0	1	0	0	0	0
Grasica: Grasiczak	0	1	0	0	0	0	0	0
Tarczycyca: Gruczolak pęcherzykowy	0	1	0	0	0	1	0	0
Macica: Torbielakogruczolak brodawczakowaty		1		0		2		0
Cały organizm: Mięsak limfatyczny	6	13	4	11	3	12	5	11
Cały organizm: Mięsak histiocytarny	1	0	0	0	0	1	0	0
Istotne spostrzeżenia:								
Patologia stwierdzona makroskopowo	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopatologia - zmiany nienowotworowe								
Wątroba: Przerost komórek wątrobowych	4	2	3	2	4	1	40**	45**
Jądra: Zmniejszona spermatogeneza	1		2		15*		30*	

- brak istotnych spostrzeżeń.

Dokładny test Fishera: * - $p < 0,05$

** - $p < 0,01$

Przykład

2.6.7.11. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	Badania wstępne:	Związek badany: Kuritol sodowy
--	-------------------------	---------------------------------------

Gatunek/szczep	Sposób podawania (Vehiculum/postać)	Okres podawania	Dawka mg/kg	Liczba zwierząt/grupa	Istotne spostrzeżenia	Nr badania
Szczury Wistar	Sonda (woda)	od G6 do G15	0,500, 1.000, 2.000	8 ciężarnych samic	1.000: padnięcia; spadek masy ciała, spadek spożycia paszy, objawy kliniczne; resorpcje	94201
Króliki NZW	Sonda (zawiesina CMC)	13 dni	0, 5, 15, 45	6 nieciążarnych samic	15: spadek masy ciała i spożycia paszy. 45: cztery padnięcia	97020

G - dzień ciąży

Przykład

2.6.7.12. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa płodność i wczesny rozwój zarodkowy do implantacji	Tytuł sprawozdania: MM-180801: Badanie wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodkowy u szczurów po podaniu doustnym	Związek badany: Kuritol sodowy
Model według ICH 4.1.1?: Tak	Okres podawania: M: 4 tygodnie przed kojarzeniem	Nr badania: 97072
Gatunek/szczep: Szczury Wistar	F: 2 tygodnie przed kojarzeniem do 7. dnia ciąży	Umiejscowienie w CTD: tom 6 część
Wiek na początku badania: 10 tygodni	Dzień kojarzenia: 0 dzień	
Data podania pierwszej dawki: 3 marca 1997 r.	Dzień cesarskiego cięcia: 16 dzień ciąży	Zgodność z GLP: Tak
Szczególne cechy badania: Brak	Sposób podawania: Sonda	
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL):	Vehiculum/Postać: Roztwór wodny	
F₀ samce: 100 mg/kg		
F₀ samice: 100 mg/kg		

F₁ mioty: 1.000 mg/kg			
---	--	--	--

Dawka dobową (mg/kg)		0 (kontrola)	10	100	1.000
Samce	Toksykokinetyka: AUC ^b (µg x h/ml)	-	1,8	25	320
	Liczba zwierząt	22	22	22	22
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	0	0	0
	Obserwacje kliniczne:	-	-	+	++
	Ślinienie				
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Masa ciała (% ^a)	452 g	0	0	- 12*
	Średnia liczba dni przed kojarzeniem	2,7	2,5	2,3	2,8
	Liczba samców kojarzonych	22	21	22	22
Liczba płodnych samców	21	21	21	21	

- brak istotnych spostrzeżeń.

+ łagodne

++ średnie

+++ znaczne

Test Dunnett'a: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

^a - Po 4 tygodniach podawania. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

^b - z badania nr 94220.

Przykład

2.6.7.12. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa (cd.)	Nr badania: 97072
--	--------------------------

Dawka dobową (mg/kg)		0 (kontrola)	10	100	1.000
Samice	Toksykokinetyka: AUC ^b (µg x h/ml)	-	2,1	27	310

Liczba zwierząt	22	22	22	22
Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	1	0	0
Obserwacje kliniczne:	-	-	-	+
Ślinienie	-	-	-	-
Wyniki sekcji	175 g	0	0	- 5*
Masa ciała przed kojarzeniem (% ^a)	225	0	0	- 12**
Masa ciała ciężarnych (% ^a)	14 g	0	0	- 6*
Spożycie paszy przed kojarzeniem(% ^a)	15 g	0	0	- 15**
Spożycie paszy w ciąży (% ^a)	3,9	3,8	3,8	3,9
Średnia liczba cykli rujowych/14 dni	2,1	2,3	2,5	2,2
Średnia liczba dni przed kojarzeniem	21	22	22	21
Liczba samic z nasieniem w pochwie	21	21	22	20
Liczba ciężarnych samic	15,9	15,8	16,8	15,3
Średnia liczba ciałek żółtych	14,5	14,0	15,3	13,8
Średnia liczba implantacji	8,8	11,4	8,9	9,8
Średni % strat przedimplantacyjnych	13,3	13,3	14,3	12,8
Średnia liczba żywych zarodków	1,2	0,7	1,0	1,0
Średnia liczba resorpcji	0	0	0	0
Liczba martwych zarodków	8,3	5,0	6,5	7,2
Średni % strat poimplantacyjnych				

- brak istotnych spostrzeżeń.

+ łagodne

++ średnie

+++ znaczne

Test Dunnett'a: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

^a - Na końcu okresu przed kojarzeniem lub ciąży. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie

- rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).
^b - Z badania nr 94220.

Przykład

2.6.7.13. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa Wpływ na rozwój zarodka i płodu	Tytuł sprawozdania: MM-180801: Badanie wpływu na rozwój zarodka i płodu u królików po podaniu doustnym	Związek badany: Kuritol sodowy
Model według ICH 4.1.3?: Tak	Okres podawania: Od G6 do G18	Nr badania: 97028
Gatunek/szczep: Króliki NZW		Umiejscowienie w CTD: tom 6 część
Wiek na początku badania: 5 miesięcy	Dzień kojarzenia: 0 dzień	
	Dzień cesarskiego cięcia: C29	
Data podania pierwszej dawki: 7 sierpnia 1997 r.	Sposób podawania: Sondą	Zgodność z GLP: Tak
Szczególne cechy badania: Brak	Vehiculum/Postać: Roztwór wodny	
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL):		
F₀ samice: 1 mg/kg		
F₁ mioty: 5 mg/kg		

Dawka dobową (mg/kg)		0 (kontrola)	1	5	25
Samice/Matki	Toksykokinetyka: AUC ^b (µg x h/ml)	-	2,6	31	345
	Liczba ciężarnych samic	20	19	20	20
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	1	1	0
	Liczba poronień łącznie z liczbą całkowitych resorpcji miotów	0	0	0	3
	Obserwacje kliniczne:	-	-	-	++
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Masa ciała (% ^a)	3,2 kg	0	- 15*	- 20**
Spożycie paszy (% ^a)	60 g/dobę	0	- 9*	- 16**	

Średnia liczba ciałek żółtych	9,4	9,3	9,4	10,4
Średnia liczba implantacji	7,9	8,1	9,1	9,4
Średni % strat przedimplantacyjnych	15,8	13,1	4,0	8,9

- brak istotnych spostrzeżeń.

+ łagodne

++ średnie

+++ znaczne

G - dzień ciąży

Test Dunnett'a: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

^a - Na końcu okresu podawania. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

^b - Z badania nr 97231.

Przykład

2.6.7.13. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	(cd.)	Nr badania: 97028
--	--------------	--------------------------

Dawka dobową (mg/kg)	0 (kontrola)	1	5	25
Mioty: Liczba badanych miotów	18	16	17	18
Liczba żywych płodów	140	126	148	86*
Średnia liczba resorpcji	0,2	0,3	0,4	4,7**
Liczba martwych płodów	1	0	0	0
Średni % strat poimplantacyjnych	4,3	2,8	5,4	49,0**
Średnia masa ciała płodu (g)	44,82	42,44	42,14	42,39
Stosunek płci płodów (% samców)	46,3	57,7	57,4	52,8
Wady rozwojowe płodu:				
Patologia stwierdzona makroskopowo				
Zmiany zewnętrzne				
Żuchwa: niedorozwój				

Liczba płodów (%)	0		0		0		7 (8,0)*
Liczba miotów (%)	0		0		0		5 (27,8)**
Wady rozwojowe trzewi							
Język: brak							
Liczba płodów (%)	0		0		0		6 (6,9)*
Liczba miotów (%)	0		0		0		6 (33,3)**
Wady rozwojowe kośćca							
Szczęka: rozszczep							
Liczba płodów (%)	0		0		0		10 (11,5)**
Liczba miotów (%)	0		0		0		8 (44,4)**
Żebra: szyjne							
Liczba płodów (%)		2 (1,4)	0			1 (0,70)	0
Liczba miotów (%)		1 (56)	0			1 (5,9)	0
Segment mostka: Zniekształcenie							
Liczba płodów (%)		2 (1,4)		1 (0,8)	0		1 (1,2)
Liczba miotów (%)		2 (11,1)		1 (6,3)	0		1 (5,6)
Całkowita liczba płodów (miotów) z wadami rozwojowymi		2 (2)		1 (1)	0		15 (10)

- brak istotnych spostrzeżeń.

Dokładny test Fishera: * - $p < 0,05$

** - $p < 0,01$

Przykład

2.6.7.14. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa Wpływ na rozwój przed- i pourodzeniowy oraz stan funkcjonalny organizmu matki	Tytuł sprawozdania: MM-180801: Badanie wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy szczurów po podaniu doustnym	Związek badany: Kuritol sodowy
--	--	---------------------------------------

Model według ICH 4.1.2?: Tak	Okres podawania: Od G6 do L21	Nr badania: 95201
Gatunek/szczep: Szczury Wistar		
Wiek na początku badania: 9-10 tygodni		Umiejscowienie w CTD: tom 6 część
	Dzień kojarzenia: 0 dzień	
Data podania pierwszej dawki: 8 października 1995 r.	Sposób podawania: Sondą	Zgodność z GLP: Tak
Szczególne cechy badania: Brak	Vehiculum/postać: Woda	
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL):	Mioty zbiorcze/indywidualne: zbierane do 4/pleć/miot	
F₀ samice: 7,5 mg/kg		
F₁ samce: 75 mg/k		
F₁ samice: 75 mg/kg		

Dawka dobową (mg/kg)		0 (kontrola)	7,5	75	750
F₀ samice:	Toksykokinetyka: AUC ^b (µg x h/ml)	-	2,4	21	150
	Liczba ciężarnych samic	23	21	22	23
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	0	0	8
	Obserwacje kliniczne:	-	-	++	+++
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Masa ciała w ciąży (% ^a)	225	0	0	- 25**
	Masa ciała w okresie laktacji(% ^a)	210	0	0	0
	Spożycie paszy w ciąży (% ^a)	15 g	0	0	- 12*
	Spożycie paszy w okresie laktacji (% ^a)	16 g	0	0	0
	Średni okres trwania ciąży (dni)	22,1	22,2	22,1	23,5*
	Nieprawidłowy poród	-	-	-	-

- brak istotnych spostrzeżeń.

+ łagodne

++ średnie

+++ znaczne

G = dzień ciąży

L = dzień laktacji

Test Dunnett'a: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

Test Kruskal-Wallis'a z procedurą Dunn'a + - $p < 0,05$

^a - Na końcu okresu ciąży lub laktacji. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

^b - Z badania nr 97227.

Przykład

2.6.7.14. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	(cd.)	Nr badania: 95201
--	--------------	--------------------------

Dawka dobową (mg/kg)		0 (kontrola)	7,5	75	750
F ₁ mioty: (przed odsadzeniem)	Liczba badanych miotów	23	21	22	15
	Średnia liczba noworodków/miot	13,6	13,8	14,9	11,2 ⁺⁺
	Średnia liczba żywych noworodków/miot	13,5	13,8	14,6	9,4 ⁺⁺
	Średnia liczba martwych noworodków/miot	0,1	0,0	0,3	1,8 ⁺
	Przeżycie pourodzeniowe do 4. dnia	-	-	-	-
	Przeżycie pourodzeniowe do odsadzenia	-	-	-	-
	Zmiana masy ciała noworodków ^a (g)	60	58	62	53 [*]
	Stosunek płci noworodków (% samców)	51	53	49	51
	Objawy kliniczne u noworodków	-	-	-	-
Wyniki sekcji noworodków	-	-	-	-	
F ₁ samce: (po odsadzeniu)	Liczba badanych samców	23	21	22	15
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	-	-	-	-
	Obserwacje kliniczne:	-	-	-	-
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Zmiana masy ciała ^b (g)	200	195	195	186 [*]

	Spożycie paszy (% ^b)	15 g	0	0	- 11*
	Odwiedzenie napletka	-	-	-	-
	Funkcje czuciowe	-	-	-	-
	Aktywność ruchowa	-	-	-	-
	Uczenie się i zapamiętywanie	-	-	-	-
	Średnia liczba dni przed kojarzeniem	2,4	3,3	2,9	3,5
	Liczba samców kojarzonych	23	21	21	23
	Liczba samców płodnych	23	21	19	20

- brak dodatkowych obserwacji.

+ łagodna

++ średnie

+++ znaczne

Test Dunnett'a: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

Test Kruskal-Wallis'a z procedurą Dunn'a + - $p < 0,05$ ++ - $p < 0,01$

^a - Od urodzenia do odsadzenia.

^b - Od odsadzenia do czasu kojarzenia. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

Przykład

2.6.7.14. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	(cd.)	Nr badania: 95201
--	--------------	--------------------------

Dawka dobową (mg/kg)		0 (kontrola)	7,5	75	750
F ₁ samice: (po odsadzeniu)	Liczba badanych samic	23	21	22	23
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	1	0	0
	Obserwacje kliniczne:	-	-	-	-
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Zmiana masy ciała przed kojarzeniem ^a (g)	226	230	235	196
	Zmiana masy ciała w ciąży (g)	153	160	144	158
	Spożycie paszy przed kojarzeniem (% ^b)	15 g	0	0	- 13*

	Spożycie paszy w ciąży (% ^a)	16 g	0	0	0
	Średni wiek drożności pochwy (dni)	-	-	-	-
	Funkcje czuciowe	-	-	-	-
	Aktywność ruchowa	-	-	-	-
	Uczenie się i zapamiętywanie	-	-	-	-
	Średnia liczba dni przed kojarzeniem	2,4	3,3	3,1	3,5
	Liczba samic z nasieniem w pochwie	23	21	21	23
	Średnia liczba ciężarnych samic	23	21	20	21
	Średnia liczba ciałek żółtych	16,4	16,2	15,8	15,5
	Średnia liczba implantacji	15,8	15,2	14,4	14,9
	Średni % strat przedimplantacyjnych	3,8	6,3	12,3	3,7
F ₂ mioty:	Średnia liczba żywych zarodków/miot	15,0	14,9	13,6	14,4
	Średnia liczba resorpcji	0,8	0,3	0,8	0,5
	Liczba martwych zarodków	0	0	0	0
	Średni % strat poimplantacyjnych	5,1	2,2	5,2	3,4
	Masa ciała płodów (g)	3,69	3,65	3,75	3,81
	Stosunek płci płodów (% samców)	53	49	54	54
	Wady rozwojowe płodu	-	-	-	-

- brak istotnych spostrzeżeń.

+ łagodne

++ średnie

+++ znaczne

Test Dunnett'a: * - $p < 0,05$

** - $p < 0,01$

^a - Od odsadzenia do czasu kojarzenia.

^b - W okresie po odsadzeniu. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

Przykład

2.6.7.17. Inne badania toksyczności	Związek badany: Kuritol sodowy
--	---------------------------------------

Gatunek/szczep	Sposób podawania	Okres podawania	Dawka mg/kg	Płeć i liczba/grupa	Istotne spostrzeżenia	Nr badania
Właściwości antygenowe						
Świnki morskie	Podskórna	Jeden raz w tygodniu przez 3 tygodnie; test prowokacji 1 tydzień później	0,5 mg	5 M, 5 F	Dodatnia reakcja nadwrażliwości typu opóźnionego o łagodnym nasileniu. Brak objawów biernej anafilaksji skórnej lub ogólnoustrojowej.	97012
Zanieczyszczenia						
Szczury Wistar	Sondą	2 tygodnie	0, 1.000, 2.000	10 M, 10 F	MM-180801 z dodatkiem zanieczyszczenia - 2 % izomeru Z; działanie toksyczne porównywalne do MM-180801 bez tego zanieczyszczenia.	97025

2.7. Podsumowanie kliniczne

Wprowadzenie

Podsumowanie kliniczne powinno przedstawiać szczegółowe, rzeczowe streszczenie wszystkich informacji klinicznych zawartych w CTD. Obejmuje ono dane przedstawione w sprawozdaniach z badań klinicznych ICH E3; dane uzyskane z metaanaliz lub innych analiz w obrębie badania, z których pełne sprawozdania zawarto w module 5; oraz dane po wprowadzeniu do obrotu produktów, które sprzedawano już w innych regionach. Porównania i analizy wyników badań przedstawionych w dokumencie powinny skupiać się na obserwacjach opartych na faktach. Przegląd kliniczny CTD, przeciwnie, powinien zawierać krytyczną analizę programu badań klinicznych i jego wyników wraz z omówieniem i interpretacją wyników klinicznych, a także z przedstawieniem pozycji badanego produktu leczniczego w arsenale produktów leczniczych.

Długość podsumowania klinicznego będzie się istotnie zmieniać w zależności od przekazywanych informacji, jednak spodziewana objętość, bez dołączonych tabel, zwykle będzie mieścić się w zakresie od 50 do 400 stron.

Spis treści

Wprowadzenie

- 2.7.1. Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych
- 2.7.2. Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych
- 2.7.3. Podsumowanie skuteczności klinicznej
- 2.7.4. Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego
- 2.7.5. Piśmiennictwo
- 2.7.6. Skrótowe przedstawienie wyników poszczególnych badań

Szczegółowe wytyczne dotyczące punktów poświęconych podsumowaniu badań klinicznych

- 2.7.1. Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych

2.7.1.1. Informacje ogólne i przegląd

W tej części podaje się ogólny obraz przebiegu procesu rozwoju produktu leczniczego, przedstawienie formy dawkowania in vitro i in vivo oraz ogólny sposób postępowania i zasadę tworzenia bazy danych o dostępności biologicznej (BA), porównawczej (BA), równoważności biologicznej (BE) oraz profilu uwalniania substancji czynnej in vitro. Przytacza się wszelkie wytyczne lub piśmiennictwo wykorzystywane podczas planowania i przeprowadzania badań. W części tej przedstawia się również przegląd stosowanych metod analitycznych ze szczególnym naciskiem na przedstawienie charakterystyki walidacji metody oznaczania zawartości, w szczególności zakres liniowości, czułość, specyficzność oraz kontrolę jakości, w szczególności dokładność i precyzję. W tej części nie umieszcza się szczegółowych informacji o poszczególnych badaniach.

2.7.1.2. Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Dostarcza się tabelaryczny wykaz wszystkich badań biofarmaceutycznych (patrz 2.7.1.4. załącznik) wraz z opisem odpowiednich cech i wyników każdego istotnego badania, które dostarczyło dane in vitro i in vivo, oraz informacje dotyczące BA i BE.

Opis powinien być zwięzły, taki jak np. abstrakt na potrzeby artykułu prasowego, i zawierać najważniejsze cechy projektu oraz wyniki. Badania podobne można opisywać razem, przedstawiając wyniki poszczególnych badań i zaznaczając wszelkie istotne różnice pomiędzy badaniami. Opisy takie mogą pochodzić z podsumowania ICH E3. Odnośniki lub linki elektroniczne do pełnego sprawozdania z każdego badania zamieszcza się w opisach.

2.7.1.3. Porównanie i analizy wyników badań

W tej części należy przedstawić rzeczowe podsumowanie wszystkich badań uwalniania substancji czynnej in vitro, BA i porównawczej BA, przeprowadzonych z substancją czynną lub produktem leczniczym, ze zwróceniem szczególnej uwagi na różnice między wynikami badań. Przegląd ten powinien stanowić podsumowanie wyników w formie tekstowej i tabelarycznej (patrz punkt 2.7.1.4 załącznik) i powinien uwzględniać następujące zagadnienia:

- dowody wpływu zmian postaci i wytwarzania na uwalnianie substancji czynnej in vitro i BA oraz wnioski dotyczące BE. Jeżeli wprowadza się zmiany w produkcji lub w postaci produktów zawierających złożone substancje czynne, w szczególności białko, można przeprowadzić badania farmakokinetyczne (PK) porównujące produkt przed zmianami i po zmianach, aby stwierdzić, czy właściwości PK nie zmieniły się pod wpływem przekształceń produktu. Mimo że badania takie są niekiedy określane jako badania BE, zwykle ich celem nie jest ocena uwalniania substancji czynnej z produktu leczniczego. Niemniej badania te przedstawia się w tej części. Należy przy tym zauważyć, że same badania PK mogą być niewystarczające do ustalenia podobieństwa między produktami leczniczymi. W wielu przypadkach zalecane mogą być badania farmakodynamiczne (PD) lub badania kliniczne. Ponadto, zależnie od okoliczności, potrzebne mogą być dane o antygenowości. Wyniki badań innego typu podaje się w odpowiednich częściach dokumentacji,
- dowody w zakresie wpływu pokarmu na BA i wnioski dotyczące BE w zależności od typu posiłku lub czasu podawania posiłku, jeżeli dotyczą,
- dowody korelacji między uwalnianiem substancji czynnej in vitro a BA, łącznie z wpływem pH na uwalnianie, oraz wnioski wpływające z charakterystyki uwalniania substancji czynnej,
- porównawcza biodostępność, wraz z wnioskami na temat BE, dla mocy różnych form dawkowania,
- porównawcza BA produktów leczniczych wykorzystywanych w badaniu klinicznym - dla badań klinicznych dostarczających istotnych dowodów skuteczności i produktów leczniczych, które mają być wprowadzone do obrotu.
- źródło i wielkość zaobserwowanej zmienności międzyosobniczej i zmienności wewnątrzosobniczej dla każdego preparatu w porównawczym badaniu BA.

2.7.1.4. Załącznik

Tabele i wykresy należy umieścić w tekście odpowiedniej części, jeżeli poprawia to przejrzystość dokumentu. Długie tabele można umieścić w załączniku na końcu danej części.

Tabele 2.7.1.1 i 2.7.1.2 stanowią przykład formatu tabelarycznego, w którym przedstawia się informacje i wyniki dotyczące, odpowiednio, badań biodostępności i uwalniania substancji czynnej in vitro. Przykłady te obrazują wyniki, jak również typ i projekt badania. Tabele sporządzane w celu przedstawiania wyników badań BE mogą też zawierać średnie wskaźniki - badany/referencyjny - dla C_{max} i AUC oraz ich 90 % przedział ufności lub aktualnie zalecane metody oceny BE.

Tabele te nie stanowią szablonów, a jedynie ilustrują rodzaj informacji, które wnioskodawca powinien uwzględnić przy projektowaniu tabel do badań biofarmaceutycznych. Wnioskodawcy powinni ponadto zdecydować czy, dla uzyskania większej przejrzystości, informacje i wyniki tych badań będą zaprezentowane w postaci tabel, tekstu czy wykresów. Jeżeli np. najlepszy sposób na prezentowanie wyników to tekst ciągły i rysunki, tabele mogą zostać wykorzystane jako wykaz badań.

2.7.2. Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych

2.7.2.1. Informacje ogólne i przegląd

W tej części należy przedstawić ogólny obraz klinicznych badań farmakologicznych. Badania te obejmują badania kliniczne wykonane w celu określenia farmakokinetyki (PK) i farmakodynamiki (PD) u człowieka oraz badania *in vitro* na ludzkich komórkach, tkankach i pokrewnych materiałach, zwanych dalej biomateriałami pochodzenia ludzkiego, które są związane z procesami PK. W przypadku szczepionek należy podać dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej, potwierdzające wybór dawki, schemat dawkowania i postać produktu końcowego. Zależnie od potrzeb, można również cytować stosowne dane podsumowane w części 2.7.1, 2.7.3 i 2.7.4, aby przedstawić kompleksowy obraz sposobu podejścia do zagadnienia i zasady opracowania bazy danych dotyczących PK, PD, związku pomiędzy PK i PD (PK/PD) i dotyczących biomateriałów pochodzenia ludzkiego. Ta część nie powinna zawierać szczegółowych informacji o poszczególnych badaniach.

Część tę rozpoczyna się od zwięzłego przeglądu badań biomateriałów pochodzenia ludzkiego, które przeprowadzono z myślą o pomocy w interpretacji danych PK i PD. Istotne są badania przenikalności, w szczególności wchłanianie jelitowe, przejście bariery krew-mózg, badania wiązania z białkami, metabolizmu wątrobowego i metabolicznych interakcji między produktami leczniczymi. Po informacjach tych należy przedstawić zwięzły przegląd badań klinicznych przeprowadzonych w celu opisanie PK i PD produktu leczniczego, w tym badań zależności PK i PD u osób zdrowych i pacjentów oraz stosowny wpływ czynników wewnętrznych i zewnętrznych na PK i związki między PK i PD (PK/PD)³⁾. Opisuje się najistotniejsze aspekty projektu badania i analizy danych, w szczególności wybór dawki pojedynczej lub wielokrotnej, populację badaną, wybór badanych czynników wewnętrznych lub zewnętrznych, wybór PD punktów końcowych, zastosowanie metody tradycyjnej lub populacyjnej w zbieraniu i analizowaniu danych do określenia PK lub PD.

2.7.2.2. Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Należy dostarczyć tabelaryczny wykaz wszystkich klinicznych badań farmakologicznych (patrz części 2.7.2.5 załącznik) wraz z opisem odpowiednich cech i wyników każdego istotnego badania, które dostarczyło dane *in vitro* i *in vivo* oraz informacje dotyczące PK, PD i PK/PD. Opis powinien być zwięzły, taki jak np. abstrakt na potrzeby artykułu prasowego, i podawać najważniejsze cechy projektu oraz wyniki. Badania podobne opisuje się razem, przedstawiając wyniki poszczególnych badań i zaznaczając wszelkie istotne różnice pomiędzy nimi. Odnośniki lub linki elektroniczne do pełnego sprawozdania z każdego badania zamieszcza się w opisie.

W tej części należy zamieścić streszczenia badań PD lub PK/PD typu dawka-odpowiedź z farmakodynamicznymi punktami końcowymi. W niektórych przypadkach jednak, gdy dobrze kontrolowane badania PD lub PK/PD typu dawka-odpowiedź dostarczają ważnych dowodów skuteczności lub bezpieczeństwa, umieszcza się je, odpowiednio, w części 2.7.3 lub 2.7.4 i powołuje się na nie, nie podsumowując ich w tej części.

2.7.2.3. Porównanie i analizy wyników badań

W tej części należy przedstawić wyniki wszystkich badań *in vitro* biomateriałów pochodzenia ludzkiego i badań PK, PD i PK/PD celem opisanie PK, PD oraz zależności PK/PD produktu leczniczego. Opisuje się wyniki odnoszące się do zmienności międzypersonicznej i zmienności wewnątrzpersonicznej oraz czynniki wewnętrzne i zewnętrzne wpływające na zależności farmakokinetyczne.

W tej części, z reguły wykorzystując tekst i tabele, należy zamieścić rzeczową prezentację wszystkich danych dotyczących:

- badań metabolizmu produktu leczniczego *in vitro* i interakcji między produktami leczniczymi *in vitro* oraz ich znaczenie kliniczne,
- badań PK u człowieka wraz z obliczeniami parametrów standardowych i źródeł zmienności. Należy uwzględnić dowody potwierdzające dobór dawki i indywidualizację dawki w docelowej populacji pacjentów oraz w populacjach szczególnych, takich jak dzieci lub pacjenci w wieku podeszłym, a także pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby,
- porównania PK dawki pojedynczej i dawki wielokrotnej,

- populacyjnych analiz PK, takich jak wyniki oparte na rzadkim pobieraniu próbek w badaniach dotyczących zmienności międzyosobniczej w PK lub PD substancji czynnych produktu leczniczego, które mogą być spowodowane czynnikami zewnętrznymi lub wewnętrznymi.
- zależności dawka-odpowiedź lub stężenie-odpowiedź. W omówieniu przedstawia się dowody potwierdzające wybór dawkowania i przerw pomiędzy dawkami, oceniane w istotnych badaniach klinicznych. Informacje potwierdzające zalecenia dotyczące dawkowania umieszczone na proponowanej etykiecie należy dodatkowo przedstawić w części 2.7.3.4,
- istotnych niezgodności w bazie danych biomateriałów pochodzenia ludzkiego, PK lub PD,
- badań PK, które wykonano w celu ustalenia, czy dane kliniczne z badań wykonanych za granicą można ekstrapolować na nowy region - patrz ICH E5. Wynik badań i analizy podobieństwa między danymi PK dla różnych regionów i ras należy podsumować w tej części. Badania z wykorzystaniem PD znaczników biologicznych, lecz niewykorzystane do oceny skuteczności klinicznej, mogą być podsumowane w tej części. Można w tym celu utworzyć niezależny podpunkt uzupełniający celem streszczenia danych tego typu.

2.7.2.4. Badania szczególne

W tej części należy przedstawić badania dostarczające danych szczególnych, dotyczących określonych typów produktów leczniczych. Dla badań immunogenności i innych badań, w których dane mogą być powiązane z danymi dotyczącymi PK, PD, bezpieczeństwa i skuteczności, należy podać wyjaśnienia takich powiązań. Wszelki zaobserwowany lub potencjalny wpływ na PK, PD, bezpieczeństwo lub skuteczność należy omówić również w innych odpowiednich częściach podsumowania klinicznego, z odniesieniami do tej części. Opisu badań u ludzi, które podejmują określony problem bezpieczeństwa, nie opisuje się w tej części, lecz w części 2.7.4 podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego.

Przykład 1: Immunogenność

W tej części należy przedstawić streszczenie danych dotyczących immunogenności produktów leczniczych białkowych i innych produktów, dla których określono specyficzne reakcje immunologiczne. Dane o immunogenności szczepionek lub innych produktów przeznaczonych do wywoływania specyficznych reakcji immunologicznych zamieszcza się w części 2.7.3 poświęconym skuteczności. Należy zwięźle opisać stosowane metody oznaczania zawartości oraz podsumować informacje o ich wiarygodności (np. czułość, specyficzność, rzetelność). Szczegółowe informacje zawarte we wniosku powinny być opatrzone odpowiednimi odnośnikami.

Dane dotyczące występowania przeciwciał, ich miana, czasu rozpoczęcia i trwania odpowiedzi należy przedstawić dla każdego zastosowanego typu testu do badania przeciwciał (np. IgG metodą ELISA, neutralizacja). Należy podać analizę i podsumowanie zależności między tworzeniem przeciwciał a chorobą zasadniczą, jednocześnie przyjmowanymi produktami leczniczymi, dawką, czasem trwania, schematem dawkowania i postacią. W przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do podawania długotrwałego, ciągłego analizuje się i podsumowuje wszystkie dane na temat wpływu przerw w leczeniu na właściwości antygenowe.

Szczególne znaczenie ma streszczenie analiz potencjalnych, klinicznie znaczących korelacji związanych z immunogennością, np. ustalenie zakresu, w jakim obecność przeciwciał określonego typu lub miana wydaje się korelować ze zmianami PK, PD, utratą skuteczności, utratą profilu zdarzeń niepożądanych lub pojawieniem się zdarzeń niepożądanych. Szczególną uwagę zwraca się na zdarzenia, które mogą mieć charakter immunologiczny (np. choroba posurowicza) i zdarzenia mogące wynikać z wiązania krzyżowo-reaktywnych substancji endogennych przez przeciwciała przeciwko podanemu produktowi leczniczemu.

Przykład 2: Mikrobiologia kliniczna

Dla produktów leczniczych przeciwko drobnoustrojom lub wirusom badania in vitro opisujące spektrum działania są ważną częścią programu badań dotyczących skuteczności klinicznej. Badania skuteczności klinicznej obejmujące charakterystykę wrażliwości szczepów klinicznych, w ramach określenia skuteczności, należy opisać w części 2.7.3 podsumowanie skuteczności klinicznej. Jednak badania wrażliwości in vitro szczepów bakterii z różnych części świata, nie w kontekście badania skuteczności klinicznej, będą zawarte w tej części.

2.7.2.5. Załącznik

Tabele i wykresy należy umieścić w tekście odpowiednich części, jeżeli poprawia to czytelność dokumentu. Długie tabele można umieścić w załączniku na końcu danej części.

Tabela 2.7.2.1 jest przykładem formatu tabelarycznego służącego prezentowaniu informacji i

wyników związanych z badaniami farmakokinetycznych interakcji między produktami leczniczymi. Podobne tabele można sporządzić dla badań PK/PD, badań typu dawka-odpowieź, badań wpływów na biomateriały pochodzenia ludzkiego oraz populacyjnych badań PK. Tabela ta nie stanowi szablonu. Ilustruje ona rodzaj informacji, którą powinni wziąć pod uwagę sponsorzy przy projektowaniu własnych tabel. Wnioskodawcy powinni zdecydować, jaka forma przedstawienia informacji i wyników klinicznych badań farmakologicznych jest najkorzystniejsza dla ich przejrzystości: tabele, tekst czy wykresy. Jeżeli np. najlepszy sposób na prezentowanie wyników to tekst ciągły i wykresy, tabele mogą zostać wykorzystane jako wykaz badań.

Jeżeli wnioskodawcy projektują tabele dla innych rodzajów klinicznych badań farmakologicznych, takich jak opisano poniżej, powinni uwzględnić zawarcie w nich poniższych kategorii informacji. Przykłady te służą jedynie ilustracji, a do sponsora należy decyzja, które informacje należy przedstawić.

- badania metabolizmu z wykorzystaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego: użyte biomateriały, w szczególności mikrosomy, hepatocyty, a także produkty lecznicze o modelowym metabolizmie, szlaki enzymatyczne i procent ich udziału oraz odpowiednie parametry kinetyczne, w szczególności V_{max} , K_m ,
- badania *in vitro* interakcji między produktami leczniczymi z wykorzystaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego: dla badań innych produktów leczniczych hamujących nowy produkt leczniczy, należy opisać hamowane metabolity, zaburzone szlaki enzymatyczne, zakres stosowanych stężeń inhibitora, wartości IC_{50} i K_i oraz proponowany mechanizm inhibicji; dla badań hamującego wpływu nowego produktu leczniczego na inne produkty lecznicze, należy opisać hamowane produkty lecznicze i metabolity wraz z wyżej wymienionymi informacjami.
- populacyjne badania PK: badane zmienne współzależne, liczba i rodzaj badanych uczestników lub pacjentów, zbiorcze parametry statystyczne i ostateczne obliczenia średnich parametrów PK, \pm odchylenie standardowe.

2.7.3. Podsumowanie skuteczności klinicznej

Dla każdego wskazania należy przedstawić odrębną część 2.7.3, przy czym ściśle związane wskazania mogą być opisane razem. Składając więcej niż jedną część 2.7.3, poszczególne części oznaczają się jako 2.7.3 zapalenie płuc, 2.7.3 .URI itd.

2.7.3.1 Informacje ogólne i przegląd skuteczności klinicznej

W tej części należy opisać program kontrolowanych badań i innych istotnych badań we wniosku, które to badania służyły ocenie skuteczności ściśle powiązanej z przewidywanymi wskazaniami. Wszelkie wyniki tych badań istotne dla oceny bezpieczeństwa omawia się w części 2.7.4 podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego.

W tej części należy na początku przedstawić zwięzły przegląd projektu kontrolowanych badań przeprowadzonych w celu oceny skuteczności. Badania te obejmują: badania typu dawka-odpowieź, porównawczą skuteczność, długotrwałą skuteczność i skuteczność w podgrupach populacji. Należy omówić zasadnicze cechy projektu badania, takie jak: randomizacja, zaślepienie, wybór leczenia kontrolnego, wybór populacji pacjentów, nietypowe cechy projektu, takie jak projekty w układzie skrzyżowanym lub projekty z randomizowanym wykluczeniem, stosowanie okresów wprowadzających (*run-in*), inne cechy stosowanej metodyki, punkty końcowe badania, czas trwania badania oraz wcześniej określone plany analizy wyników badania. Mimo, że ta część jest poświęcona głównie badaniom klinicznym, może ona zawierać, jeżeli jest to potrzebne, odniesienia do danych nieklinicznych i klinicznych danych farmakologicznych i tworzy w ten sposób kompleksowe podsumowanie badań skuteczności u ludzi. Część ta nie powinna zawierać szczegółowych informacji o poszczególnych badaniach.

2.7.3.2. Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Należy przedstawić tabelaryczną listę wszystkich badań, które dostarczyły (lub miały dostarczyć) informacje dotyczące skuteczności produktu leczniczego (patrz część 2.7.3.6 załącznik) wraz z opisami istotnych badań. Opis powinien być zwięzły, taki jak np. abstrakt na potrzeby artykułu prasowego, i zawierać najważniejsze cechy projektu oraz wyniki. Podobne badania mogą być opisane razem, z zaznaczeniem wyników poszczególnych badań i podkreśleniem wszelkich istotnych różnic między badaniami. Dla badań, które wiele wniosły również do analizy bezpieczeństwa, opisy badań zawierają informacje o zakresie ekspozycji badanych osób na badany produkt leczniczy lub czynnik kontrolny oraz o sposobie zbierania danych o bezpieczeństwie. Opisy te stanowią skrót streszczeń sprawozdań z badań klinicznych (ICH E3). W opisach znajdują się odnośniki lub linki

elektroniczne do pełnego sprawozdania z każdego badania.

W tej części znajdują się opisy wszelkich badań pomostowych stosujących kliniczne punkty końcowe, to jest określone badania przeznaczone do oceny możliwości ekstrapolacji pewnych rodzajów zagranicznych danych klinicznych - danych z badań przeprowadzonych w innym regionie na nowy region (patrz ICH E5). Przeprowadza się w miarę potrzeby analizę wyników tych badań oraz innych informacji, w szczególności danych z zakresu PK i PD, a także informacji dotyczących możliwości ekstrapolacji wyników skuteczności i bezpieczeństwa z badań zagranicznych - przeprowadzonych w innym regionie. Wnioski z tego typu analiz zapisuje się na początku części 2.7.3.3.2. Porównanie wyników skuteczności wszystkich badań, natomiast pełne sprawozdanie z analizy przedstawia się w module 5.

2.7.3.3. Porównanie i analizy wyników badań

Wykorzystując, w zależności od potrzeby, tekst, rysunki i tabele (patrz część 2.7.3.6 załącznik), w podpunktach części 2.7.3.3 należy podsumować wszystkie dostępne dane opisujące skuteczność produktu leczniczego. Podsumowanie to powinno zawierać analizy wszystkich danych, niezależnie od stopnia ich wykorzystania w formułowaniu wniosków, oraz omówienie, w jakim stopniu wyniki odpowiednich badań wzajemnie się potwierdzają lub nie potwierdzają. Należy podkreślić wszelkie istotne niezgodności danych dotyczących skuteczności oraz zdefiniować wszelkie obszary wymagające dalszych badań.

W tej części wykorzystuje się zwykle dwa typy analiz: porównanie wyników poszczególnych badań i analizę połączonych danych pochodzących z różnych badań. Szczegóły analiz zbyt obszernych, by mogły być przedstawione w dokumencie podsumowującym, należy przedstawić w odrębnym sprawozdaniu, w części 5.3.5.3 modułu 5.

W tej części należy podać odniesienia do ważnych dowodów z części 2.7.2, takich jak dane potwierdzające informacje o dawkowaniu i sposobie podawania zamieszczone na etykiecie. Dane te obejmują zalecaną dawkę i przerwę między dawkami, dowody istotne dla indywidualizacji dawkowania i potwierdzające potrzebę modyfikacji dawek w konkretnych podgrupach, w szczególności u dzieci lub osób w wieku podeszłym, pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, oraz dane dotyczące zależności odpowiedzi na dawkę lub odpowiedzi na stężenie (PK/PD).

2.7.3.3.1. Badane populacje

Należy opisać demograficzne i inne podstawowe cechy pacjentów uczestniczących we wszystkich badaniach skuteczności. Należy uwzględnić następujące informacje:

- charakterystyka choroby, w szczególności ciężkość i czas trwania, wcześniejsze leczenie uczestników badania oraz kryteria włączenia/wyłączenia z badania,
- różnice w podstawowych cechach badanych populacji w różnych badaniach lub grupach badań,
- wszelkie różnice między populacjami ujętymi w podstawowych analizach skuteczności a całkowitą przewidywaną populacją pacjentów otrzymujących produkt leczniczy po wprowadzeniu go do obrotu.
- oszacowanie liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z badań, termin wycofania - określony dzień badania lub wizyty podczas okresu leczenia lub obserwacji - oraz powody zaprzestania uczestnictwa w badaniu.

Pomocna może okazać się tabelaryczna prezentacja zestawień i porównań badanych populacji w poszczególnych badaniach.

2.7.3.3.2. Porównanie wyników skuteczności wszystkich badań

W tej części należy podsumować wyniki wszelkich badań pomostowych, w których stosowano kliniczne punkty końcowe, to jest określone badania stosowane celem oceny możliwości ekstrapolacji pewnych rodzajów obcych danych klinicznych na nowy region (patrz ICH E5). W tym punkcie podsumowuje się analizę podobieństwa skuteczności u uczestników badań w różnych regionach oraz inne informacje mogące potwierdzać ekstrapolację danych dotyczących skuteczności na nowy region. Można stworzyć odrębny podpunkt, w którym podsumowane będą dane tego typu.

Należy podsumować i porównać wyniki wszystkich badań mających na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego, uwzględniając badania dające wyniki nierozstrzygające lub negatywne. Należy określić istotne różnice w projekcie badania, takie jak: punkty końcowe, grupa kontrolna, czas trwania badania, metody statystyczne, populacja chorych i dawka.

Przy porównaniu wyników badań należy zwrócić szczególną uwagę na wcześniej określone pierwotne punkty końcowe. Jednakże, jeżeli pierwotne punkty końcowe dotyczyły w różnych

badaniach skuteczności różnych zmiennych lub punktów czasowych, może być pomocne przedstawienie porównań między badaniami, dotyczących ważnych danych uzyskanych we wszystkich badaniach. Jeżeli ważne są wyniki w zależności od czasu, wyniki badań można przedstawić w postaci wykresu ilustrującego zmianę w zależności od czasu dla każdego badania. Dla ułatwienia interpretacji szacunków punktowych należy przedstawić przedziały ufności dla efektów leczenia. Jeżeli wykazano różnice między placebo a badanymi produktami leczniczymi w odchyleniu od wartości wyjściowej, wartości wyjściowe i stopień działania we wszystkich leczonych grupach, łącznie z grupą placebo i grupą z aktywną kontrolą, jeżeli były stosowane, przedstawia się w tabeli lub tekście dołączonym do rysunku. Jeżeli celem aktywnej kontroli w badaniu było wykazanie, że produkt leczniczy jest tak samo skuteczny lub nie mniej skuteczny, należy podać różnicę lub wskaźnik wyników dla metody leczenia wraz z przedziałem ufności. Wyniki należy ocenić, stosując wcześniej zdefiniowane kryteria określające, czy produkt leczniczy jest tak samo skuteczny lub nie mniej skuteczny, podając jednocześnie uzasadnienie kryteriów oraz przedstawiając dowody na stwierdzenie, że w badaniu (badaniach) zastosowano odpowiednio czułą metodę (patrz ICH E10). Należy wyznaczyć i omówić istotne różnice między wynikami badań o podobnym projekcie oraz porównać te czynniki w poszczególnych badaniach, które mogły przyczynić się do różnic w wynikach. Jeżeli przeprowadza się metaanalizę badań klinicznych, należy sprecyzować, czy analiza ta jest wykonywana zgodnie z wcześniej przedstawionym protokołem, czy jest prowadzona post hoc. Należy opisać wszelkie różnice w projektach badań, populacjach lub pomiarach skuteczności stosowanych w badaniach, aby umożliwić ocenę adekwatności i poprawności wyników i wniosków - patrz ICH E9. Szczegółowy opis metodologii i wyników metaanalizy zwykle wymaga osobnego sprawozdania - część 5.3.5.3 modułu 5.

2.7.3.3.3. Porównanie wyników w subpopulacjach

W tej części należy podsumować wyniki poszczególnych badań lub ogólne analizy skuteczności. Celem tych porównań powinno być wykazanie, czy spodziewane działanie lecznicze zaobserwowano we wszystkich badanych subpopulacjach, a szczególnie w tych, które wymagają zwiększonej uwagi. Porównania mogą uwydatnić widoczne różnice w skuteczności, które wymagają dalszych badań i omówienia. Należy jednakże zdawać sobie sprawę z ograniczonych możliwości analiz (ICH E9), pamiętając, że ich celem nie jest stworzenie podstawy dla konkretnych twierdzeń ani też próba wzmocnienia dowodów na skuteczność w sytuacjach, gdy ogólne wyniki są niezadowolające. Biorąc pod uwagę ograniczoną wielkość prób w poszczególnych badaniach, należy przeprowadzić analizy porównawcze wielu badań, oceniające wpływ na skuteczność głównych czynników demograficznych: wieku, płci i rasy oraz innych z góry określonych lub powiązanych czynników wewnętrznych i zewnętrznych, w szczególności ciężkości choroby, wcześniejszego leczenia, współistniejącej choroby, jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych, alkoholu, tytoniu, masy ciała. Czynniki wzbudzające szczególne zainteresowanie mogą wynikać z kwestii ogólnych, w szczególności dotyczących osób w wieku podeszłym, lub wybranych zagadnień związanych z farmakologią produktu leczniczego bądź pojawiających się podczas wcześniejszego procesu rozwoju produktu leczniczego. Skuteczność w populacji dziecięcej należy analizować rutynowo we wnioskach dotyczących proponowanego wskazania u dzieci. Jeżeli wykonywane są szerokie, szczegółowe analizy skuteczności, to, zależnie od rozmiarów zbioru danych, mogą one być umieszczone w module 5 razem z wynikami analiz przedstawionymi w tym miejscu.

2.7.3.4. Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania

W tej części należy przedstawić kompleksowe podsumowanie i analizę wszystkich danych dotyczących zależności skuteczności od odpowiedzi na dawkę lub odpowiedzi na stężenie we krwi, łącznie z zależnościami między dawką a stężeniem we krwi, a przez to wpływających na dobór dawki i przerwy między dawkami. Można podać tutaj odnośniki do stosownych danych z badań nieklinicznych. Należy także podsumować odpowiednie dane z badań farmakokinetycznych i innych klinicznych badań farmakologicznych, a także kontrolowane i niekontrolowane badania kliniczne, w celu zilustrowania zależności dawka-odpowiedź i stężenie we krwi-odpowiedź. Dla badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, z których dane zostały podsumowane w części 2.7.2.2, można wykorzystać te dane w podsumowaniu, podając odniesienia do podsumowań w części 2.7.2.2, bez konieczności ich powtórzenia.

Interpretację sposobu, w jaki dane te potwierdzają określone zalecenia dawkowania, należy przedstawić w przeglądzie klinicznym, natomiast w tym miejscu należy podsumować wyniki poszczególnych badań i wszelkie analizy przekrojowe badań, które będą wykorzystane do

uzasadnienia zaleceń dotyczących dawkowania, takich jak: zalecane dawki początkowe i maksymalne, metoda miareczkowania dawki i inne wskazówki związane z indywidualnym doborem dawkowania. Należy opisać wszystkie odnotowane odchylenia od względnie prostych zależności typu dawka-odpowiedź lub stężenie we krwi-odpowiedź, spowodowane nieliniowością farmakokinetyki, opóźnionym działaniem, tolerancją, indukcją enzymów itp.

Należy opisać wszystkie dowody na istnienie różnic w zależnościach dawka-odpowiedź wynikające z wieku, płci, rasy, choroby lub innych czynników. Należy ponadto omówić wszystkie dowody na występowanie odmiennych reakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych bądź przedstawić odnośniki do omówień w części 2.7.2, a także opisać sposoby, jak tych różnic poszukiwano, nawet jeżeli żadnych nie znaleziono - określone badania subpopulacji, analiza wyników skuteczności w podgrupach lub oznaczanie stężenia badanego produktu leczniczego we krwi.

2.7.3.5. Trwałość skuteczności lub efekty tolerancji

Należy podsumować dostępne informacje o trwałości skuteczności w czasie oraz podać liczbę pacjentów, w których przypadku są dostępne długoterminowe dane dotyczące skuteczności, a także długość ekspozycji na działanie produktu leczniczego. Należy też przedstawić wszelkie dowody tolerancji - utrata działania terapeutycznego w miarę upływu czasu. Przydatne może być zbadanie zauważalnych związków między zmianami dawki w czasie a długotrwałą skutecznością.

Należy skupić się na analizie badań kontrolowanych, zaprojektowanych w celu gromadzenia danych na temat skuteczności długoterminowej, które to badania powinny być wyraźnie oddzielone od innych, mniej rygorystycznych badań, takich jak otwarte, szerokie badania. Rozróżnienie to dotyczy także konkretnych badań zaprojektowanych w celu oceny efektu tolerancji i odstawienia. Dane dotyczące efektu odstawienia i efektu z odbicia, związane z bezpieczeństwem produktu, należy przedstawić w części poświęconej bezpieczeństwu (patrz część 2.7.4).

W klinicznych badaniach skuteczności długoterminowej należy rozpatrzyć wpływ na ocenę wyników przedwczesnego przerwania terapii lub przejścia na inne modele terapii. Kwestie te mogą być też istotne dla klinicznych badań krótkoterminowych i należy zwrócić na nie uwagę przy omawianiu wyników tych prób, jeżeli jest to przydatne.

2.7.3.6. Załącznik

Tabele i rysunki należy włączyć do tekstu odpowiednich części, gdy zwiększają one czytelność dokumentu. Długie tabele można umieścić w załączniku na końcu danej części.

Tabele powinny przedstawiać wszystkie badania dotyczące oceny skuteczności, włącznie z tymi, które przerwano lub których nie zakończono, które nie wykazały skuteczności z jakiegoś powodu, dostępnymi tylko w formie publikacji, badaniami opisanymi w pełnych sprawozdaniach technicznych (ICH E3) oraz opisanymi w sprawozdaniach skróconych oraz powinny przedstawiać najistotniejsze wyniki tych badań. Należy jednak zauważyć, że niezaplanowane, prowizoryczne analizy trwających badań nie są potrzebne ani zalecane. Jeżeli dokumentacja wniosku obejmującego więcej niż jedno wskazanie zawiera więcej niż jedną część 2.7.3, do każdej części należy dołączyć osobny załącznik z tabelami.

Przedstawiono tu przykładowe tabele dla produktu leczniczego przeciw nadciśnieniu tętniczemu, lecz przykłady te nie są odpowiednie dla każdego wniosku. Ogólnie, wnioski muszą zawierać tabele i rysunki opracowane specjalnie dla danej klasy produktu leczniczego i przeprowadzonych badań.

Tabela 2.7.3.1. Opis klinicznych badań skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 2.7.3.2. Wyniki badań skuteczności

2.7.4. Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego

Część ta powinna zawierać podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w docelowej populacji chorych, łączące w sobie sprawozdania z poszczególnych badań klinicznych, jak i inne stosowne sprawozdania, w szczególności zintegrowane analizy bezpieczeństwa rutynowo składane w niektórych regionach.

Prezentację danych dotyczących bezpieczeństwa można rozpatrywać na trzech poziomach (ICH E3):

- należy przeanalizować stopień ekspozycji (dawka, czas trwania, liczba pacjentów, rodzaj pacjentów) w celu określenia stopnia, w jakim bezpieczeństwo może być oceniane w oparciu o bazę danych,
- należy przedstawić i sklasyfikować najczęstsze zdarzenia niepożądane i odchylenia w badaniach laboratoryjnych oraz podsumować ich występowanie,
- należy przedstawić ciężkie zdarzenia niepożądane (zdefiniowane w ICH E2A) oraz inne istotne zdarzenia niepożądane (zdefiniowane w ICH E3) i podsumować ich występowanie. Zdarzenia te

należy analizować pod względem częstotliwości w czasie, szczególnie dla produktów leczniczych, które mogą być przyjmowane w sposób przewlekły.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego, opisany na podstawie analizy wszystkich klinicznych danych o bezpieczeństwie, należy przedstawić w sposób szczegółowy, przejrzysty i obiektywny, stosując tabele i rysunki.

2.7.4.1. Ekspozycja na produkt leczniczy

2.7.4.1.1. Plan ogólnej oceny bezpieczeństwa i opisy badań bezpieczeństwa

Należy podać krótki opis planu ogólnej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu, z uwzględnieniem wszelkich szczególnych zagadnień i obserwacji dotyczących danych nieklinicznych, skutków natury farmakologicznej oraz źródeł danych dotyczących bezpieczeństwa - kontrolowane badania kliniczne, badania otwarte itp. Należy zwykle przedstawić wykaz w formie tabeli wszystkich, odpowiednio pogrupowanych, badań klinicznych, które dostarczyły informacji o bezpieczeństwie (patrz część 2.7.4.7 Załącznik). Oprócz badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań niekontrolowanych, z których uzyskuje się informacje o bezpieczeństwie, w części tej zamieszcza się również badania dotyczące szczególnych problemów bezpieczeństwa. Jako przykład można podać badania porównujące częstość danego zdarzenia niepożądanego w dwóch sposobach leczenia, oceniające bezpieczeństwo w określonych podgrupach demograficznych, oceniające efekt odstawienia lub efekt z odbicia, bądź określone zdarzenia niepożądane, w tym sedacja, wpływ na funkcje seksualne, wpływ na prowadzenie pojazdów, brak zdarzeń niepożądanych w określonej grupie. Badania dotyczące innych wskazań, w których nie wystąpiono o wydanie zezwolenia, a także badania trwające, przedstawia się w tym miejscu, jeżeli mają one znaczenie dla analizy bezpieczeństwa.

Należy przedstawić tu opisy takich badań, przy czym opisy badań dostarczających danych zarówno o skuteczności, jak i o bezpieczeństwie należy przedstawić w części 2.7.3.2, podając w tej części odnośniki do nich. Opisy powinny być na tyle szczegółowe, aby umożliwić recenzentowi zrozumienie ekspozycji osób uczestniczących w badaniu na działanie badanego produktu leczniczego lub czynnika kontrolnego oraz sposobu gromadzenia danych o bezpieczeństwie, w tym stosowanych metod i stopnia monitorowania bezpieczeństwa osób uczestniczących w poszczególnych badaniach. Jeżeli pewnych badań nie analizuje się osobno, lecz przeprowadza dla nich wspólną analizę bezpieczeństwa, należy to zaznaczyć i można wówczas przedstawić jeden opis.

2.7.4.1.2. Ogólny zakres ekspozycji

Należy sporządzić tabelę (patrz przykład w części 2.7.4.7 Załącznik) i odpowiedni tekst podsumowujący ogólny zakres ekspozycji na produkt leczniczy na wszystkich etapach programu badań klinicznych. W tabeli należy podać liczbę osób poddanych działaniu produktu leczniczego w badaniach różnych typów i w różnych dawkach, przy sposobach podawania oraz w różnym czasie ekspozycji. Jeżeli stosowano dużą liczbę różnych dawek lub czasu leczenia, uporządkowuje się je w sposób odpowiedni dla danego produktu leczniczego. Dla danej dawki lub zakresu dawek czas trwania ekspozycji przedstawia się według liczby osób poddawanych leczeniu w określonych przedziałach czasu, na przykład 1 dzień lub krócej, 2 dni do 1 tygodnia, 1 tydzień do 1 miesiąca, 1 miesiąc do 6 miesięcy, 6 miesięcy do 1 roku, dłużej niż 1 rok (ICH E3). Dla pewnych wniosków ważne może być wskazanie podgrup i grup diagnostycznych otrzymujących określone jednoczesne leczenie uważane za szczególnie istotne dla oceny bezpieczeństwa w przewidywanym zastosowaniu produktu leczniczego.

Wielkości dawki zastosowanej u poszczególnych uczestników mogą oznaczać maksymalną dawkę otrzymaną przez uczestnika, dawkę o najdłuższym czasie przyjmowania i średnią dawkę dobową, zależnie od sytuacji. W pewnych przypadkach odpowiednia może być dawka skumulowana. Dawkowanie można opisać jako rzeczywistą dawkę dobową lub w mg/kg albo w mg/m², zależnie od okoliczności. Jeżeli dostępne są dane o stężeniu produktu leczniczego, w szczególności o stężeniu w czasie wystąpienia zdarzenia niepożądanego, maksymalnym stężeniu w osoczu, polu pod krzywą, dane te mogą być pomocne w przypadku poszczególnych uczestników dla oceny korelacji z działaniami niepożądanymi lub odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych.

Zakłada się, że wszystkie osoby, które zgłosiły się i otrzymały przynajmniej jedną dawkę produktu leczniczego, są ujęte w analizie bezpieczeństwa. Jeżeli tak nie jest, jest wymagane wyjaśnienie.

2.7.4.1.3. Demograficzne i inne cechy populacji badanej

Należy przedstawić tabelę podsumowującą cechy demograficzne (tabela 2.7.4.2) populacji poddanej działaniu produktu leczniczego podczas procesu jego rozwoju. Wybór przedziałów wiekowych

powinien uwzględniać kwestie omówione w ICH E7 [Studies in Support of Special Populations: Geriatrics] i ICH E11 [Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population]. Jeżeli względna ekspozycja grup demograficznych w próbach kontrolowanych różniła się od ogólnej ekspozycji, może być pomocne przygotowanie osobnych tabel.

Ponadto, w jednej lub kilku tabelach należy przedstawić istotne cechy populacji badanej oraz podać liczbę badanych o cechach szczególnych. Cechy te mogą obejmować takie cechy, jak:

- ciężkość choroby,
- hospitalizacja,
- upośledzona funkcja nerek,
- współistniejące choroby,
- jednoczesne stosowanie określonych produktów leczniczych.
- położenie geograficzne.

Jeżeli cechy te rozkładają się inaczej w badaniach kontrolowanych w stosunku do całej bazy danych, sporządza się tabele dla obydwu grup danych.

Tekst towarzyszący tabeli (tabelom) powinien uwzględniać wszelkie dysproporcje między produktem leczniczym badanym a placebo lub produktem leczniczym porównawczym w odniesieniu do którejkolwiek z powyższych cech demograficznych, szczególnie jeżeli dysproporcje te mogłyby spowodować różnice w wynikach w zakresie bezpieczeństwa.

Jeżeli określone osoby były wyłączone z badań z powodu współistniejącej choroby, ciężkości choroby, jednoczesnie stosowanego leczenia, należy to zaznaczyć.

Dla każdego wskazania należy przygotować osobne tabele demograficzne, przy czym blisko związane wskazania mogą być opisane razem, jeżeli cechy osób uczestniczących w badaniach pozwalają uznać ryzyko za jednakowe.

2.7.4.2. Zdarzenia niepożądane

2.7.4.2.1. Analiza zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych należy przedstawić w tekście oraz tabelach. Tekst należy zamieszczać w odpowiednich podpunktach części 2.7.4.2.1, natomiast tabele, które nie zostały uwzględnione w tekście, zamieszcza się w części 2.7.4.7 Załącznik.

Wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły lub nasiliły się po rozpoczęciu leczenia - "objawy podmiotowe i przedmiotowe", zdarzenia niepożądane niewystępujące na początku leczenia oraz te, które występowały na początku leczenia, ale uległy nasileniu - należy przedstawić w tabelach, które powinny zawierać wykaz wszystkich zdarzeń, liczbę uczestników badania, u których dane zdarzenie wystąpiło, oraz częstość występowania u pacjentów leczonych danym produktem leczniczym w trakcie badania w porównaniu z produktami leczniczymi porównawczymi oraz z placebo. Tabele takie mogą zawierać również wyniki dla każdej dawki oraz mogą być modyfikowane w celu przedstawienia, na przykład zdarzeń niepożądanych pod kątem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, czasu wystąpienia od rozpoczęcia terapii oraz oceny związku przyczynowego z danym produktem leczniczym.

Jeżeli większość danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzi z niewielkiej liczby badań, w szczególności z jednego lub dwóch badań, lub jeżeli do badań zostały włączone różniące się w znacznym stopniu populacje pacjentów, odpowiednie jest przedstawienie danych według badań. W przypadku gdy dane dotyczące ekspozycji nie pochodzą z małej liczby badań, grupuje się badania i łączy wyniki w celu poprawy dokładności obliczeń i zwiększenia czułości wykrywania różnic.

Kompilacja danych dotyczących bezpieczeństwa z różnych badań często bywa przydatna, lecz należy zachować przy tym ostrożność, ponieważ w niektórych przypadkach interpretacja może okazać się trudna, a kompilacja danych może spowodować zatarcie rzeczywistych różnic. W tych przypadkach, w których różnice są oczywiste, lepiej będzie przedstawiać dane według badań.

Uwzględnia się następujące kwestie:

- najbardziej odpowiednie jest łączenie danych z podobnie zaprojektowanych badań, w szczególności pod względem dawki, czasu trwania, metod określania zdarzeń niepożądanych oraz populacji,
- jeżeli występowanie określonego zdarzenia niepożądanego różni się znacznie w poszczególnych badaniach danej grupy, obliczenie łączne dostarcza mniej informacji,
- każde badanie o nietypowym profilu zdarzeń niepożądanych należy przedstawić oddzielnie,
- odpowiedni zakres analizy zależy od ciężkości zdarzenia niepożądanego oraz od potwierdzenia związku przyczynowego z podawanym produktem leczniczym. Różnice w

częstości występowania związanych z podawaniem produktu leczniczego ciężkich działań niepożądanych lub działań niepożądanych wymagających odstawienia produktu leczniczego bądź modyfikacji dawki wymagają bardziej szczegółowej analizy, podczas gdy częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych takiej analizy nie wymaga,

- analiza, u których uczestników badania występują wartości badań laboratoryjnych odbiegające w znacznym stopniu od normy ("przypadki izolowane") może być przydatna przy identyfikacji podgrup osób szczególnie narażonych na wystąpienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Grupy badań, które wykorzystuje się w łącznych analizach bezpieczeństwa, obejmują:

- wszystkie badania kontrolowane lub podgrupy badań kontrolowanych, w tym wszystkie badania kontrolowane placebo, badania z jakąkolwiek pozytywną grupą kontrolną, badania z określoną, pozytywną grupą kontrolną i badania dotyczące poszczególnych wskazań, zatem przeprowadzone w różnych populacjach. Grupy te są uważane za najlepsze źródło informacji o częstszych zdarzeniach niepożądanych oraz pozwalają odróżnić zdarzenia niepożądane związane z produktem leczniczym od zdarzeń niepożądanych spontanicznych. Należy porównać częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupach badanych oraz w grupach kontrolnych,
- wszystkie badania, z wyłączeniem krótkoterminowych badań u zdrowych ochotników. Grupa ta jest najbardziej przydatna do oceny zdarzeń rzadziej występujących,
- wszystkie badania, w których stosowano określoną dawkę, schemat dawkowania lub jednoczesne, określone leczenie,
- badania, w których informacje o zdarzeniach niepożądanych są uzyskiwane z listy kontrolnej lub bezpośredniego wywiadu, oraz badania, w których zdarzenia niepożądane są zgłaszane dobrowolnie,
- grupy badań według regionu.

Prawie zawsze jest przydatne utworzenie pierwszych dwóch podgrup; pozostałe podgrupy powinny być zróżnicowane w zależności od rodzaju produktu leczniczego oraz zweryfikowane z uwzględnieniem wyników poszczególnych badań. Niezależnie od zastosowanych metod, należy pamiętać, że tak jak w przypadku wyników pojedynczych badań każda ocena liczbowa jest często tylko przybliżeniem wartości rzeczywistej.

W przypadku podjęcia decyzji o łączeniu danych z kilku badań, należy przedstawić uzasadnienie wyboru metody łączenia. Powszechnie jest łączenie zdarzeń z licznika z mianownikami wybranych badań. Dostępne są również inne metody łączenia wyników z różnych badań, na przykład ocena danych z badań w zależności od wielkości badania lub przeciwnie do ich zmienności.

Jeżeli między badaniami klinicznymi występują istotne różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, należy podać te różnice i opisać możliwe przyczyny ich występowania, w szczególności różnice odnoszące się do badań w poszczególnych populacjach, różnice dotyczące dawki, różnice odnośnie do metod zbierania danych dotyczących zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane należy opisać w sposób podany w indywidualnym sprawozdaniu z badania (ICH E3). Przy łączeniu danych pochodzących z wielu badań jest ważne, by przy opisie zdarzeń używać znormalizowanych terminów i stosować dla terminów o charakterze synonimów jedno wybrane określenie. W tym celu można wykorzystać standardowy słownik, przy czym należy posługiwać się terminologią przyjętą w słowniku terminów medycznych MedDRA (wytyczna ICH M1). Do momentu pełnego wdrożenia terminologii słownika MedDRA można korzystać z innych słowników, ale należy podać, z jakich. Należy przedstawić częstość występowania wybranych terminów oraz odpowiednio zdefiniowanych grup. Analiza, które zdarzenia niepożądane spowodowały zmianę terapii - odstawienie produktu leczniczego, zmiana dawki, konieczność dodatkowej terapii - może być pomocna w ocenie znaczenia klinicznego takich zdarzeń. Dane te można dodać do tabel przedstawiających częstość występowania zdarzeń niepożądanych lub przedstawić w oddzielnych tabelach. Ogólna częstość odstawienia produktu leczniczego według badań może być pomocna, przy czym należy też wyszczególnić w oddzielnej tabeli konkretne zdarzenia niepożądane prowadzące do odstawienia produktu leczniczego. Wybrane terminy należy grupować zgodnie z terminologią przyjętą dla całego systemu i porządkować według malejącej częstotliwości występowania.

2.7.4.2.1.1. Często zdarzenia niepożądane

Tabelaryczne przedstawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (patrz część 2.7.4.7

Załącznik) należy wykorzystać do porównania częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie badanej i w grupie kontrolnej. W analizie tej może być pomocne połączenie zdarzeń niepożądanych w poszczególne kategorie w zależności od ciężkości zdarzenia oraz związku z produktem leczniczym, co prowadzi do łatwiejszego porównania odpowiednich grup badanych. Należy zauważyć, że o ile związek kategorii zdarzeń niepożądanych z produktem leczniczym może być uwzględniony, o tyle przedstawienie danych musi obejmować wszystkie zdarzenia niepożądane - niezależnie od tego, w jakim stopniu są one związane bądź niezwiązane z leczeniem. Oceny związku z produktem leczniczym są subiektywne i niespójne, zatem mogą wykluczyć nieoczekiwane zdarzenia niepożądane, które są faktycznie związane z leczeniem. Dodatkowo należy tu przedstawić porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupach badanych i w grupach kontrolnych w poszczególnych badaniach. Często jest przydatne przedstawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w wybranych badaniach w formie tabelarycznej - patrz tabela 2.7.4.4, część 2.7.4.7 Załącznik.

Bardziej szczegółowa analiza zdarzeń niepożądanych, które wydają się być związane z produktem leczniczym, w szczególności tych, które obrazują odpowiedź na dawkę lub wyraźną różnicę w częstości między grupą badaną i grupą kontrolną, jest zwykle przydatna dla oceny związku z następującymi czynnikami:

- dawkowanie,
- dawka w mg/kg lub w mg/m²,
- schemat dawkowania,
- czas trwania leczenia,
- dawka całkowita,
- czynniki demograficzne, jak wiek, płeć, rasa,
- równocześnie stosowane produkty lecznicze,
- inne parametry wyjściowe, w szczególności czynność nerek,
- skuteczność leczenia,
- stężenie produktu leczniczego, jeżeli było oznaczane.

Przydatne może być również podsumowanie wyników badania czasu rozpoczęcia i czasu trwania zdarzeń niepożądanych związanych z produktem leczniczym.

Często nie jest konieczna ścisła analiza statystyczna określonych zdarzeń niepożądanych pod kątem ich związku z wyżej wymienionymi czynnikami. Początkowa analiza i ocena danych może w sposób oczywisty wskazywać na brak dowodów świadczących o, mającym znaczenie kliniczne, związku z czynnikami demograficznymi lub innymi parametrami wyjściowymi. W tym przypadku nie jest potrzebna dalsza analiza wyżej wymienionych, poszczególnych czynników. Co więcej, nie wymaga się przedstawienia wszystkich tego typu analiz w sprawozdaniu. Jeżeli analizy bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego są zbyt obszerne, by je szczegółowo przedstawić w sprawozdaniu, można zamieścić je w oddzielnym sprawozdaniu w części 5.3.5.3 modułu 5, a w tym miejscu streścić.

W pewnych okolicznościach tabela przeżywalności lub podobne analizy mogą dostarczać więcej informacji niż raportowanie częstości występowania samych zdarzeń niepożądanych.

2.7.4.2.1.2. Zgony

Tabela zamieszczona w części 2.7.4.7 Załącznik powinna zawierać listę wszystkich przypadków zgonów, które wystąpiły podczas badania klinicznego (w tym przypadki zgonów, które wystąpiły krótko po zakończeniu leczenia, na przykład w ciągu 30 dni lub w czasie określonym w protokole badania klinicznego, jak również wszystkie inne przypadki zgonów, które wystąpiły później, ale mogą być wynikiem procesu, który rozpoczął się podczas badania klinicznego). Z listy należy wyłączyć jedynie przypadki zgonów, które, zgodnie z protokołem badania klinicznego, są zdefiniowane jako związane z chorobą podstawową i nie są związane z badanym produktem leczniczym, jak również przypadki zgonów w badaniach, w których wysoka umieralność jest spowodowana na przykład zaawansowanym procesem nowotworowym, lub w badaniach, w których umieralność z powodu choroby jest punktem końcowym badania pierwotnego; wymienione wyżej przypadki zgonów zamieszcza się w indywidualnych sprawozdaniach z badania, zgodnie z ICH E3. Jednakże nawet takie przypadki zgonów należy przeanalizować w grupach porównywanych pod kątem nieoczekiwanych zgonów, a w przypadku stwierdzenia nieoczekiwanych różnic poddać dalszej analizie. Przypadki zgonów należy rozpatrywać indywidualnie i analizować na podstawie częstości występowania w poszczególnych badaniach i odpowiednich grupach badań, z uwzględnieniem

zarówno całkowitej umieralności, jak również przyczyny poszczególnych zgonów. Należy ponadto uwzględnić potencjalne związki zgonów z czynnikami wymienionymi w części 2.7.4.2.1.1.

Chociaż umieralność z określonej przyczyny może być trudna do określenia, niektóre przypadki zgonów są stosunkowo łatwe do interpretacji. Stąd poszczególne zgony spowodowane przyczynami spodziewanymi w populacji chorych - takimi jak zawał serca i nagły zgon w populacji chorych na dusznicę - nie są uważane za istotne, lecz nawet jeden zgon z powodu arytmii związanej z wydłużeniem odstępu QT, anemii aplastycznej lub uszkodzenia wątroby może dostarczać istotnych informacji. Zaleca się wnikliwą analizę przypadku przed uzasadnieniem nietypowego zgonu współistniejącą chorobą.

2.7.4.2.1.3. Inne ciężkie zdarzenia niepożądane

W tej części należy przedstawić streszczenia wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych -innych niż zgony, w tym ciężkich działań niepożądanych czasowo związanych ze zgonami lub poprzedzających zgony. W części tej należy przedstawić ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego. Opis powinien obejmować istotne odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, nieprawidłowe objawy czynności życiowych oraz nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, które, zgodnie z definicjami ICH E2A, uważa się za ciężkie zdarzenia niepożądane. Należy przedstawić także wyniki analiz lub ocen ciężkich zdarzeń niepożądanych we wszystkich badaniach. Ciężkie zdarzenia niepożądane należy analizować pod kątem częstości występowania w czasie, zwłaszcza w odniesieniu do produktów leczniczych, które mogą być stosowane przewlekłe. Należy uwzględnić potencjalne związki zgonów z czynnikami wymienionymi w części 2.7.4.2.1.1.

2.7.4.2.1.4. Inne znaczące zdarzenia niepożądane

Należy przedstawić istotne nieprawidłowości w parametrach hematologicznych oraz innych wynikach badań laboratoryjnych - inne niż spełniające definicję zdarzeń ciężkich - oraz wszystkie zdarzenia inne niż opisane jako ciężkie zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do poważnej interwencji, takiej jak przedwczesne przerwanie podawania badanego produktu leczniczego, zmniejszenie dawki lub konieczność istotnego leczenia dodatkowego.

Zdarzenia, które doprowadziły do przedwczesnego zaprzestania podawania badanego produktu leczniczego, stanowią poważny problem w zakresie bezpieczeństwa i zasługują na szczególną uwagę podczas analizy bezpieczeństwa produktu leczniczego z dwóch powodów. Po pierwsze, nawet w przypadku zdarzeń spodziewanych (na podstawie aktywności farmakologicznej), zaprzestanie lub inna zmiana leczenia odzwierciedlają ciężkość i znaczenie zdarzenia, postrzegane przez pacjenta i lekarza. Po drugie, zaprzestanie podawania produktu leczniczego może odzwierciedlać zdarzenie spowodowane przez produkt, jeszcze nierozpoznane jako z nim związane. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia uznaje się za potencjalnie związane z produktem leczniczym, nawet jeżeli początkowo tego nie stwierdzono i zdarzenie przypisywano współistniejącej chorobie. Należy omówić powody przedwczesnego zaprzestania leczenia i porównać częstość zaprzestania leczenia w poszczególnych badaniach, a także częstość zaprzestania leczenia w poszczególnych badaniach z częstością odstawienia produktu leczniczego w grupie placebo i w grupie otrzymującej produkt leczniczy. Ponadto, należy dokonać analizy danych pod kątem potencjalnych zależności z czynnikami wymienionymi w części 2.7.4.2.1.1.

2.7.4.2.1.5. Analiza zdarzeń niepożądanych według układu narządów lub zespołu chorobowego

Ocena powodów i czynników ryzyka jest często utrudniona w przypadku zgonów, innych ciężkich zdarzeń niepożądanych i istotnych zdarzeń niepożądanych ze względu na fakt, że zdarzenia te występują rzadko. W związku z tym rozpatrywanie powiązanych zdarzeń jako grupy, z włączeniem mniej ważnych zdarzeń o potencjalnie wspólnej patofizjologii, może mieć zasadnicze znaczenie dla zrozumienia profilu bezpieczeństwa. Na przykład, związek między pojedynczym przypadkiem nagiego zgonu a leczeniem może stać się o wiele jaśniejszy, gdy rozpatruje się go w kontekście przypadków omdleń, kołatania serca i bezobjawowych arytmii.

Dlatego też zwykle przedstawia się zdarzenia niepożądane według układu narządów, co umożliwia rozpatrywanie ich w kontekście potencjalnie powiązanych zdarzeń, łącznie z nieprawidłowościami laboratoryjnymi. Takie przedstawienie zdarzeń niepożądanych według układu narządów należy zawrzeć w podpunktach części 2.7.4.2.1.5, oznaczonych jako 2.7.4.2.1.5.1, 2.7.4.2.1.5.2 itd. i zawierających w tytule omawiany układ narządów. Listę układów narządów, które należy uwzględnić, i sposób grupowania określonych zdarzeń należy dobrać w taki sposób, aby jak najlepiej przedstawić informacje o zdarzeniach niepożądanych dla produktu leczniczego. W przypadku kiedy pewne

zdarzenia niepożądane mają tendencję do występowania w zespołach, w szczególności zespół grypopodobny, zespół uwalniania cytokin, sponsor może postanowić, że należy utworzyć podpunkty części 2.7.4.2.1.5, które będą dotyczyć zespołów chorobowych, a nie układów narządów.

Tych samych informacji i podsumowań nie należy zazwyczaj powtarzać w więcej niż jednym podpunkcie części 2.7.4.2.1. Można natomiast umieścić prezentację podsumowującą w jednym podpunkcie z odsyłaczami do niej w innych podpunktach.

2.7.4.2.2. Opisy

Dla wygody recenzenta, w tym miejscu należy zamieścić odnośniki do poszczególnych opisów zgonów pacjentów, innych ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz innych znaczących zdarzeń niepożądanych uważanych za wymagające szczególnej uwagi ze względu na znaczenie kliniczne - zgodnie z opisem w sprawozdaniach z poszczególnych badań według ICH E3. Opisy powinny być częścią sprawozdań z poszczególnych badań, jeżeli sprawozdania takie istnieją. Jeżeli nie ma sprawozdań z poszczególnych badań (np. jeżeli wiele otwartych badań połączono w formie jednej analizy bezpieczeństwa i nie opisano ich indywidualnie), opisy mogą być umieszczone w module 5, część 5.3.5.3. Opisów nie należy podawać w tym miejscu, chyba że skrócony opis jakiegos zdarzenia zostanie uznany za decydujący dla podsumowania oceny produktu leczniczego.

2.7.4.3. Oceny klinicznych badań laboratoryjnych

W tej części należy przedstawić zmiany w schematach badań laboratoryjnych nad stosowaniem produktu leczniczego. Znaczne nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych oraz takie, które wymagały poważnej interwencji klinicznej, przedstawia się w części 2.7.4.2.1.3 lub 2.7.4.2.1.4. Jeżeli informacje te zostały podane także w tej części, zamieszcza się wyraźną informację dla recenzenta o ich powtórzeniu. Właściwa ocena wartości laboratoryjnych będzie częściowo zależna od uzyskanych wyników, lecz na ogół przedstawia się też analizę tych wyników, jak opisano poniżej. W każdej analizie należy przeprowadzić porównanie między grupami leczonymi i kontrolnymi, właściwe w danych okolicznościach i dostosowane do wielkości badania. Ponadto, dla każdej analizy należy podać zakresy norm badań laboratoryjnych (ICH E3). W miarę możliwości wartości laboratoryjne należy podawać w standardowych jednostkach międzynarodowych.

Należy przedstawić zwięzły przegląd najważniejszych zmian w wartościach laboratoryjnych we wszystkich badaniach klinicznych. Dane laboratoryjne powinny obejmować hematologię, chemię kliniczną, analizę moczu i inne wymagane dane. Każdy parametr należy za każdym razem - przy każdej wizycie - podczas trwania badania opisać na następujących trzech poziomach:

- tendencja centralna, to jest wartości średnie i mediana dla grupy,
- zakres wartości i liczba osób z nieprawidłowymi wartościami lub nieprawidłowymi wartościami określonej wielkości, w szczególności dwa razy większe niż górna granica normy, pięć razy większe niż górna granica normy; wybory wymagają wyjaśnienia. Gdy dane są zbierane z ośrodków różniących się zakresem norm laboratoryjnych, należy opisać metodologię stosowaną przy łączeniu danych. Analizę zmian u poszczególnych osób według grup leczonych można przedstawić na różne sposoby - na przykład tabele zmian (przykłady patrz ICH E3),
- poszczególne, klinicznie ważne nieprawidłowości, w tym te, które prowadzą do przerwania leczenia. Należy ocenić znaczenie zmian laboratoryjnych i prawdopodobieństwo związku z leczeniem, w szczególności analizując takie cechy, jak zależność od dawki, zależność od stężenia produktu leczniczego, ustąpienie nieprawidłowości przy kontynuowaniu leczenia, positive dechallenge (czy objawy ustąpiły samoistnie po odstawieniu), positive rechallenge (czy objawy nasiliły się po ponownym podaniu produktu leczniczego) oraz rodzaj jednoczesnego leczenia. Należy też uwzględnić potencjalne związki z innymi czynnikami wymienionymi w części 2.7.4.2.1.1.

2.7.4.4. Czynności życiowe, badanie lekarskie i inne obserwacje związane z bezpieczeństwem

Sposób przedstawienia obserwacji i porównań w obrębie badania klinicznego dotyczących czynności życiowych (na przykład częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego, temperatury, częstości oddechów), masy ciała i innych danych związanych z bezpieczeństwem (na przykład elektrokardiogramów, zdjęć rtg) powinien być podobny jak w przypadku wartości laboratoryjnych. W przypadku potwierdzenia działania produktu leczniczego należy wskazać wszelkie zależności między dawką i odpowiedzią lub stężeniem produktu leczniczego a odpowiedzią bądź związek z poszczególnymi zmiennymi, w szczególności chorobą, czynnikami demograficznymi, równocześnie stosowanym leczeniem. Należy także opisać znaczenie kliniczne danej obserwacji. Szczegółnej

uwagi wymagają zmiany, które nie zostały ocenione jako zmienne związane ze skutecznością, oraz zmiany uznane za zdarzenia niepożądane. Szczególnej uwagi wymagają badania zaprojektowane w celu oceny określonych zagadnień bezpieczeństwa, w szczególności badania z oceną wydłużenia odstępu QT.

2.7.4.5. Bezpieczeństwo w specjalnych grupach i sytuacjach

2.7.4.5.1. Czynniki wewnętrzne

W tej części należy, na podstawie czynników demograficznych i innych określanych w ICH E5 jako "wewnętrzne czynniki etniczne", podsumować dane dotyczące bezpieczeństwa istotne dla zindywidualizowanego leczenia lub postępowania z pacjentem. Do czynników tych należą: wiek, płeć, wzrost, waga, beztłuszczowa masa ciała, polimorfizm genetyczny, budowa ciała, choroba współistniejąca i zaburzenie czynności narządu. Bezpieczeństwo w populacji pediatrycznej należy zawsze analizować w dokumentacji do wniosków obejmujących zastosowanie u dzieci. Analizę wpływu takich czynników na wyniki bezpieczeństwa przedstawia się w innych punktach, lecz podsumowuje tutaj wraz z danymi farmakokinetycznymi lub innymi informacjami w szczególności u pacjentów z chorobą nerek lub wątroby. Jeżeli odpowiednio duża liczba pacjentów z określonym współistniejącym stanem chorobowym, takim jak nadciśnienie tętnicze, choroba serca lub cukrzyca, została włączona do badania klinicznego, przeprowadza się analizy celem oceny, czy współistniejący stan chorobowy miał wpływ na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w badaniu klinicznym. W przypadku przeprowadzania analizy takich podgrup podaje się odniesienia do tabel lub opisu zdarzeń niepożądanych.

2.7.4.5.2. Czynniki zewnętrzne

Podsumowuje się dane odnośnie do bezpieczeństwa, dotyczące zindywidualizowanego leczenia lub postępowania z pacjentem na podstawie czynników określanych jako zewnętrzne czynniki etniczne według ICH E5. Są to czynniki związane ze środowiskiem pacjenta. Jako przykład można podać medyczne czynniki środowiskowe, stosowanie innych produktów leczniczych (patrz część 2.7.4.5.3) - interakcje produktów leczniczych, palenie tytoniu, spożycie alkoholu oraz zwyczaje żywieniowe.

Na przykład, jeżeli rozważa się możliwość potencjalnych interakcji z alkoholem na podstawie profilu metabolicznego, wyników badań, doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu lub informacji o podobnych produktach leczniczych, dane te zamieszcza się w tym miejscu.

2.7.4.5.3. Interakcje produktów leczniczych

Badania potencjalnych interakcji między produktem leczniczym a produktami leczniczymi lub pokarmem opisuje się w podsumowaniu klinicznych badań farmakologicznych, będącym częścią dokumentu CTD - część 2.7.2. Potencjalny wpływ takich interakcji na bezpieczeństwo podsumowuje się w tym punkcie, na podstawie obserwacji farmakokinetycznych, farmakodynamicznych lub klinicznych. W tym punkcie prezentuje się wszelkie zaobserwowane zmiany w profilu zdarzeń niepożądanych, zmiany stężenia we krwi uznane za związane z ryzykiem lub zmiany w działaniach produktu leczniczego związane z innym leczeniem.

2.7.4.5.4. Stosowanie w okresie ciąży i laktacji

Przedstawia się wszelkie informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego podczas ciąży lub karmienia piersią, które uzyskano podczas badań klinicznych lub z innych źródeł.

2.7.4.5.5. Przedawkowanie

Wszelkie dostępne informacje kliniczne dotyczące przedawkowania, łącznie z objawami, wyniki badań laboratoryjnych oraz sposób postępowania, leczenie i antidotum jeżeli są dostępne, podsumowuje się i omawia. Jeżeli są dostępne, przedstawia się informacje o skuteczności określonego antidotum i dializy.

2.7.4.5.6. Nadużywanie produktu leczniczego

Wszystkie odpowiednie badania i informacje dotyczące analizy potencjalnego uzależnienia od nowego produktu leczniczego u zwierząt i ludzi podsumowuje się i zamieszcza się odnośniki do podsumowania nieklinicznego. Określa się populacje pacjentów szczególnie wrażliwych.

2.7.4.5.7. Odstawienie produktu leczniczego i efekt z odbicia

Należy podsumować w tej części wszelkie informacje lub wyniki badań dotyczące efektu z odbicia. Zdarzenia, które występują lub nasilają się po odstawieniu produktu leczniczego w badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą lub w aktywnej fazie badania, należy przeanalizować pod kątem stwierdzenia, czy wynikają one z odstawienia badanego produktu leczniczego. Szczególnie uwzględnia się badania, których celem była ocena efektu odstawienia oraz efektu z odbicia.

Dane na temat tolerancji należy podsumować w części 2.7.3.5 w podsumowaniu skuteczności

klinicznej.

2.7.4.5.8. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub zaburzenie sprawności umysłowej

Należy podsumować dane o bezpieczeństwie związane z wszelkim zaburzeniem czynności zmysłów, koordynacji lub innych czynników, które mogłyby doprowadzić do obniżenia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn bądź pogorszyć sprawność umysłową. Są to działania niepożądane opisywane podczas monitorowania bezpieczeństwa, w szczególności senność, oraz określone badania dotyczące oddziaływania na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn bądź też zaburzenie sprawności umysłowej.

2.7.4.6. Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Jeżeli produkt leczniczy został już wprowadzony do obrotu, należy podsumować wszystkie dane uzyskane po jego wprowadzeniu, dostępne dla wnioskodawcy - opublikowane i niepublikowane, w tym uaktualniane, okresowe sprawozdania o bezpieczeństwie, jeżeli są dostępne. Okresowe, uaktualniane sprawozdania o bezpieczeństwie włącza się do modułu 5. Należy przedstawić i uporządkować dane odnośnie do liczby osób uczestniczących w badaniu klinicznym, narażonych na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, uwzględniając odpowiednio wskazania, dawkowanie, drogę podania, czas trwania leczenia i uwarunkowania związane z położeniem geograficznym. Opisuje się metodologię zastosowaną do oszacowania liczby ww. osób. Należy przedstawić szacunkowe dane demograficzne, jeżeli są dostępne z jakiegokolwiek źródła.

W tabeli przedstawia się ciężkie zdarzenia niepożądane, stwierdzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, włączając w to wszelkie potencjalnie ciężkie interakcje produktu leczniczego.

Wszystkie doniesienia zebrane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisuje się w podgrupach.

2.7.4.7. Załącznik

W prezentacjach w formie tabel należy podsumować istotne wyniki wszystkich badań dotyczących oceny bezpieczeństwa, a w szczególności potwierdzające opis produktu leczniczego.

Tabele i rysunki należy włączyć w tekst odpowiednich części, jeżeli poprawiają one czytelność dokumentu. Długie tabele umieszcza się w załączniku na końcu tej części.

Przedstawiono kilka przykładowych tabel, lecz podsumowanie kliniczne zwykle wymaga stosowania tabel i wykresów opracowanych dla określonego produktu leczniczego, grupy produktów leczniczych i wskazań klinicznych.

W częściach 2.7.4.2.1, 2.7.4.2.2.3 i 2.7.4.3 niniejszych wytycznych zamieszczono szersze omówienie treści tabel w części 4.

Tabela 2.7.4.1 Ekspozycja uczestnika badania na działanie produktu leczniczego według średniej dawki dobowej i czasu trwania ekspozycji

Tabela 2.7.4.2 Profil demograficzny pacjentów w badaniach kontrolowanych

Tabela 2.7.4.3 Występowanie zdarzeń niepożądanych w pulowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z placebo i aktywną kontrolą

Tabela 2.7.4.4 Występowanie zdarzeń niepożądanych w poszczególnych badaniach Tabela 2.7.4.5

Wyłączenia pacjentów według badań: badania kontrolowane

Tabela 2.7.4.6 Wykaz zgonów

2.7.5. Piśmiennictwo

Należy przedstawić spis piśmiennictwa cytowanego w podsumowaniu klinicznym. Kopie wszystkich istotnych pozycji piśmiennictwa zamieszcza się w module 5, część 5.4. Piśmiennictwo wskazuje, które źródła znajdują się w module 5, część 5.4. Wszystkie pozycje piśmiennictwa, których nie dołączono, powinny zostać dostarczone na żądanie.

2.7.6. Skrótowe przedstawienie wyników poszczególnych badań

Wytyczna ICH E3 - Struktura i treść sprawozdań z badań klinicznych - zaleca dołączenie streszczenia badania do każdego sprawozdania z badania klinicznego i przedstawia jeden przykład formatu takiego streszczenia.

W tej części należy zamieścić tabelę zatytułowaną "Wykaz badań klinicznych", opisaną w wytycznej do modułu 5, a następnie streszczenia wszystkich badań klinicznych uporządkowane w tej samej kolejności co sprawozdania z badań w module 5.

Przygotowuje się jedno streszczenie każdego badania do wykorzystania we wszystkich regionach; to samo streszczenie włącza się do tej części oraz przedstawia się jako część sprawozdania z badania klinicznego w module 5. Streszczenie mieści się w zakresie do 3 stron, lecz w przypadku bardziej

złożonych i ważniejszych badań może być dłuższe - do 10 stron. W poszczególnych streszczeniach stosuje się tabele i rysunki dla uzyskania większej przejrzystości.

³⁾ W wytycznej ICH, "E5 Czynniki etniczne w akceptacji zagranicznych prób klinicznych", czynniki mogące wywołać różne reakcje na produkt leczniczy w różnych populacjach zostały podzielone na wewnętrzne czynniki etniczne i zewnętrzne czynniki etniczne. W niniejszej wytycznej kategorii te określa się, odpowiednio, jako czynniki wewnętrzne i zewnętrzne.

Tabela 2.7.1.1 Podsumowanie badań biodostępności

Nr ref. badania	Cel badania	Projekt badania	Terapie (dawka, dawkowanie, postać, droga podania) [Oznakowanie produktu]	Podmioty (liczba (K/M) typ Wiek: średnia (zakres)	Średnie parametry (+/-odchylenie standardowe)						Sprawozdanie z badania
					C _{max}	T _{max}	AUC	C _{min}	T1/2	Inne	
					(mS/l)	(h)	(mg/l x hr)	(mg/l)	(h)		
192 (Japonia)	Pilotowe badanie względnej BA porównujące wchłanianie 200 mg tabletki produktu leczniczego badanego z 200 mg tabletką produktu leczniczego referencyjnego	Otwarte, randomizowane, skrzyżowane, pojedyncza dawka 200 mg	200 mg tabletki, doustnie [17762] 200 mg tabletki, doustnie [19426]	20 (10/10) zdrowi ochotnicy 27 l. (20-35)	83 ± 21 80 ± 32	1 0,5	217 ± 20 223 ± 19		3,1 2,9		
195 (Japonia)	Porównawcze badanie BA x na czczo i po jedzeniu	Otwarte, randomizowane, skrzyżowane, pojedyncza dawka	200 mg tabletki, [19426]	30 (15/15) zdrowi ochotnicy 32 l. (26-50)	83 ± 21 120 ± 30	1 2	217 ± 20 350 ± 40				

AUC: AUC δ lub AUC σ -

C_{min}: dla badań wielokrotnych dawek

Tabela 2.7.1.2 Podsumowanie badań rozpuszczania in vitro

Nr ref. badania	Oznakowanie produktu/nr serii	Postać	Warunki badania	Liczba jednostek dawkowania	Czas odczytu Średni % rozpuszczenia (zakres)	Sprawozdanie z badania
1821	979-03	25 mg kaps.	Rozpuszczanie: aparat 2 (USP) Prędkość obrotów: 50 obr./min Środowisko/temperatura: woda 37°	12	10 20 30 (min) 42 (32-49) 71 (58-85) 99 (96-100)(%)	

Tabela 2.7.2.1 Podsumowanie badań PK interakcji między produktami leczniczymi

Nr badania/ protokołu (kraj)	Oznakowanie produktu/serii (NME)	Cel badania	Projekt badania	Liczba uczestników badania rozpoczynających/ kończących (K/M)	ZO/P ³ (wiek: średnia, zakres)	Leczenie		Średnie parametry farmakokinetyczne (% CV) substrat/produkt leczniczy				Średnia wartość ⁴ Przedział ufności		Położenie
						Substrat	Produkt leczniczy wchodzący w interakcję	C _{max}	T _{max}	AUC	T1/2 CL/kg	C _{max}	AUC	
001 (USA)	19B Seria 0034	Wpływ warfaryny na produkt leczniczy X	Randomizowane, skrzyżowane	(8M/4F)/ (7M/4F)	ZO (34, 20-41)	Produkt leczniczy X 100mg 2 razy dziennie, x 7 dni	Placebo	45 (18) g/ml	2,0 (30) h	456 (24) □xh/ml	4,25 0,05 (30) h (20) ml/min/kg	1,16 1,01-1,30	1,16 1,03-1,34	
						Produkt leczniczy X 100mg 2 razy dziennie x 7 dni	Warfaryna 10 mg 4 razy dziennie, x 7 dni	52 (20) □g/ml	2,1 (35) h	530 (27) □g xh/ml	4,75 0,04 (35) h (22) ml/min/kg			
001 (USA)	19B Seria 0034	Wpływ produktu leczniczego X na warfarynę	Randomizowane, skrzyżowane	(8M/4F)/ (7M/4F)	ZO (34, 20-41)	Warfaryna 10 mg 4 razy dziennie x 7 dni	Placebo	12 (25) □g/ml	1,5 (30) h	60 (37) □g xh/ml	40 0,04 (35) h (30) ml/min/kg	1,08 0,92-1,24	1,07 0,92-1,18	
						Warfaryna 10 mg 4 razy dziennie x 7	Produkt leczniczy X	13 (20) □g/ml	1,45 (27) h	64 (39) □g xh/ml	42 0,39 (37) h (34)			

						dni	100 mg 2 razy dziennie, x 7 dni				ml/min/kg			
002 (UK)	19B2 Seria 0035	Wpływ cymetydyny na produkt lecniczy X	Skrzyżowane podanie jednorazowe	(4M/8F) (4M/8F)	ZO (30, 19- 45)	Produkt leczniczy X 50mg 2 razy dziennie x 5 dni	Placebo	49 (18) □/ml	2,1 (30) h	470 (24) □g·xh/ml	4,4 0,05 (30) h (20) ml/min/kg	1,22 1,03-1,40	1,36 1,11-1,53	
						Produkt leczniczy X 50 mg 2 razy dziennie x 5 dni	Cymetydyna 200mg 2 razy dziennie x 5 dni	60 (10) □g/ml	2,2 (30) h	640 (24) □g·xh/ml	5,2 0,03 (30) (20) h ml/min/kg			

³ ZO = zdrowi ochotnicy, P = pacjenci.

⁴ Wartość dla substratu przy produkcie leczniczym wchodzącym w interakcję / wartość przy placebo.

Tabela 2.7.3.1 Opis klinicznych badań skuteczności i bezpieczeństwa

Oznakowanie badania	Liczba ośrodków badawczych Miejsca	Początek badania Status uczestnictwa, data łączne uczestnictwo /planowane uczestnictwo	Projekt Typ kontroli	Produkt leczniczy i badanie i kontrolne Dawka, droga podania i sposób podawania	Cel badania	Liczba uczestników według rozpoczętego /ukończonego etapu	Czas trwania:	Płeć M/K Średni wiek (Zakres)	Rozpoznanie Kryteria włączenia	Pierwszorzędowe punkty końcowe
PG- 2476	1 U.Antarctica	08-94 Ukończone w 04-98 50/50	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe Placebo	TP: 30 mg doustnie, 2 razy dziennie Placebo	Skuteczność i bezpieczeństwo	27/24 23/21	4 tygodnie	27/23 38 (20-64)	Łagodne nadciśnienie Ciśnienie rozkurczowe 90-100 skurczowe 150-170	Zmiana wyjściowego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w 4 tygodniu
PG- 2666	4 Związek Lekarzy Florydy Smith & Jones CRO	05-98 W trakcie w 05-2001 126/400	Randomizowane, otwarte, równoległe Placebo i reakcja na dawkę	TP: 100 mg doustnie, 2 razy dziennie TP: 50 mg doustnie, 2 razy dziennie TP: 25 mg doustnie, 2 razy dziennie Placebo	Skuteczność i bezpieczeństwo Skuteczność i bezpieczeństwo	34/30 30/28 34/32 28/26	4 tygodnie, następnie 12 tygodni jako otwarte	66/60 55 (24-68)	Łagodne nadciśnienie skurczowe 150-170 Ciśnienie rozkurczowe 90-100	Zmiana podstawowego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w 4 i 12 tygodniu

Tabela 2.7.3.2. Wyniki badań skuteczności

Tabela 2.7.3.2. Wyniki badań skuteczności Tabela 2.7.3.2. Wyniki badań skuteczności badanie	Ramię badania	Liczba uczestników włączonych do badania /którzy ukończyli badanie	Średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi			Pierwszorzędowy punkt końcowy (zmiana wartości ciśnienia skurczowego po odjęciu placebo) w 40. tygodniu	Metody statystyczne /wartość P	Drugorzędowe punkty końcowe (% wartości prawidłowych)** (analiza ITT)	Inne uwagi
			Wyjściowe	po 20 tyg.	po 40 tyg.				
PG-2678									
	TP: 100 mg doustnie, 2 razy dziennie	34/30	162/96	140/85	138/84	6		88	
	TP: 50 mg doustnie, 2 razy dziennie	30/28	165/97	146/87	146/87	4		78	
	TP: 25 mg doustnie, 2 razy dziennie	34/32	167/96	148/88	148/88	2		50	
	TP: 10 mg doustnie, 2 razy dziennie	26/20	162/95	153/93	153/93	-4		20	
	Placebo	28/26	166/97	160/92	159/91			30	

** Wymaga definicji.

Tabela 2.7.4.1. Ekspozycja uczestników badania na działanie produktu leczniczego według średniej dawki dobowej i czasu trwania ekspozycji

Postać doustna

N= Data zakończenia zbierania danych:

Czas trwania (tygodnie)	Średnia dawka dobowe (mg)							
	0 < Dawka mg	5 < Dawka 10 mg	10 < Dawka 20 mg	20 < Dawka 30 mg	30 < Dawka 50 mg	50 mg < Dawka	Suma (jakakolwiek dawka)	Procent
0 < : <input type="checkbox"/> 1								
1 < : <input type="checkbox"/> 2								

2 < : <input type="checkbox"/> 4								
4 < : <input type="checkbox"/> 12								
12 < : <input type="checkbox"/> 24								
24 < : <input type="checkbox"/> 48								
48 < : <input type="checkbox"/> 96								
> 96								
Suma (każdy okres trwania)								
Procent								

Podobne tabele można tworzyć dla medianowej, modalnej i maksymalnej dawki lub dawki przy najdłuższym czasie ekspozycji. Taką samą tabelę można przygotować dla każdej grupy badań i każdej godnej uwagi podgrupy (np. według podziałów wiekowych, płci, czynników etnicznych, współistniejących schorzeń, jednocześnie stosowanych produktów leczniczych lub każdej kombinacji tych czynników). Dawka może być także wyrażona w mg/kg, mg/m² lub jako stężenie w osoczu, jeżeli takie informacje są dostępne.

Tabela 2.7.4.2. Profil demograficzny pacjentów w dniu zakończenia zbierania danych w badaniach kontrolowanych

	Grupy poddane terapii		
	produkt leczniczy badany N =	placebo N =	kontrola aktywna N =
Wiek (lata) Średnia +/- odchylenie standardowe	50 ± 15		
Zakres	20-85		
Grupy			
< 18	N (%)	N (%)	N (%)
18 - 40	N (%)	N (%)	N (%)
40 - 64	N (%)	N (%)	N (%)
65 - 75	N (%)	N (%)	N (%)

> 75	N (%)	N (%)	N (%)
Płeć			
Kobieta	N (%)	N (%)	N (%)
Mężczyzna	N (%)	N (%)	N (%)
Rasa azjatycka	N (%)	N (%)	N (%)
Rasa czarna	N (%)	N (%)	N (%)
Rasa kaukaska	N (%)	N (%)	N (%)
Rasa inna	N (%)	N (%)	N (%)
Inne czynniki			

Tabela 2.7.4.3. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w bazie danych pulowanych, kontrolowanych badań klinicznych z placebo i aktywną kontrolą

Układ organizmu/zdarzenie niepożądane	Produkt leczniczy badany			Placebo N=425	Aktywna kontrola 1 20 mg N=653	Aktywna kontrola 2	
	Wszystkie dawki N=1685	10 mg N=968	20 mg N=717			50 mg N=334	100 mg N=546
Organizm jako całość							
Zawroty głowy	19 (1%)	7 (1%)	12 (2%)	6 (1%)	23 (4%)	1 (<1%)	3 (1%)
Itp.							
Układ sercowo-naczyniowy							
Niedociśnienie ortostatyczne	15 (1%)	10 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)	7 (1%)	6 (2%)	12 (2%)
Itp.							
Układ pokarmowy							
Zaparcie							

Tabela 2.7.4.4. Występowanie zdarzeń niepożądanych w poszczególnych badaniach

Układ organizmu/zdarzenie niepożądane	Częstość występowania zgłoszona wg leczonych grup							
	badanie 95-0403			badanie 96-0011		badanie 97-0007		Badanie 98-0102s
	produkt leczniczy x 60 mg 2 razy dziennie N=104	produkt leczniczy x 30 mg 2 razy dziennie N=102	placebo N=100	produkt leczniczy x 60 mg 2 razy dziennie N=500	placebo N=495	produkt leczniczy x 60 mg 2 razy dziennie N=200	Produkt leczniczy x 100 mg 4 razy dziennie N=200	Produkt leczniczy x 60 mg 2 razy dziennie N=800
Organizm jako całość								
Zawroty głowy	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
ltp.	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Układ sercowo-naczyniowy								
Niedociśnienie ortostatyczne								
ltp.								
Układ pokarmowy								
Zaparcie								

Tabela 2.7.4.5. Wyłączenia pacjentów³ według badań: Badania kontrolowane; Data zakończenia zbierania danych

Badania		Wyłączenia łącznie				Przyczyna wyłączenia			Liczba, bez danych o skuteczności po wyłączeniu z badania
		razem	kobiety /mężczyźni	wiek > 65	rasa (oznakowanie grupy)	zdarzenia niepożądane N (%)	brak skuteczności N (%)	inna N (%)	
Badanie	Produkt leczniczy X	N (%)	N (%) / N (%)	N (%)	N (%) / N (%) / N (%)				N (%)
XXX	Placebo								
Badanie	Produkt leczniczy X								
AAA	Produkt leczniczy porównawczy A								
Badanie	Produkt leczniczy X								
BBB	Produkt leczniczy porównawczy B								
Badanie	Produkt leczniczy X								
CCC	Produkt leczniczy porównawczy C								
Wszystkie badania									

Uwaga: Dane o wyłączeniu mogą być uporządkowane według wielkości dawki, jeżeli jest to pomocne.

3. Za wyłączonych uważa się wszystkich uczestników zakwalifikowanych do badania klinicznego, którzy nie ukończyli zaplanowanego cyklu leczenia (w tym uczestnicy badania, którzy przegrali leczenie lub u których przedwcześnie zastosowano inny rodzaj terapii lub nie zostali uwzględnieni w okresie obserwacji po zakończeniu badania klinicznego).

Tabela 2.7.4.6 Wykaz zgonów: Produkt badany Data zakończenia zbierania danych:

Badanie/ źródło ¹	Ośrodek	Identyfikator pacjenta	Wiek (lata)	Płeć	Dawka (mg)	Czas trwania ekspozycji (dni)	Rozpoznanie	Przyczyna zgonu	Inne produkty lecnicze	Inne warunki lecnicze	Opis

¹ PM (Post Marketing Experience) = zgony w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Wykaz zawiera wszystkie zgony zgodnie z warunkiem ich uwzględnienia, zarówno te spowodowane badaniem klinicznym lub inną drugorzędną przyczyną (np. zgony w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu). W urządzeniach elektronicznych należy zamieścić linki do opisu lub innej dokumentacji dotyczącej zdarzenia.

W przypisie dolnym przedstawia się zasadę umieszczania zgonów w tabeli (np. wszystkie zgony, które wystąpiły w okresie przyjmowania produktu leczniczego lub w okresie do 30 dni po przerwaniu przyjmowania produktu leczniczego oraz występujące później w wyniku zdarzeń niepożądanych, które rozpoczęły się podczas przyjmowania produktu leczniczego lub w ciągu 30 dni po zakończeniu przyjmowania produktu leczniczego). Możliwe jest stosowanie innych zasad.

Podobne wykazy sporządza się dla pacjentów przyjmujących placebo lub produkty lecznicze stosowane jako aktywna kontrola.

Moduł 3 Jakość

Informacje chemiczno-farmaceutyczne i biologiczne na temat chemicznych substancji czynnych i biologicznych produktów leczniczych

Dotyczy dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej dla chemicznych substancji czynnych i biologicznych produktów leczniczych

Wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania i szczegółowe wytyczne dotyczą wszystkich procesów wymagających zezwoleń, o których mowa w art. 38 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne. Mają one zastosowanie także w odniesieniu do wszystkich innych farmaceutycznych procesów wytwarzania prowadzonych na dużą skalę, takich jak w szczególności podejmowane w szpitalach, dotyczą także przygotowania produktów przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych, a także do obrotu hurtowego, jeżeli ma to zastosowanie. Wszystkie procedury analityczne opisane w różnych częściach dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej muszą być opisane

na tyle szczegółowo, aby w razie potrzeby było możliwe ich powtórzenie przez jednostkę, o której mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 22 ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne. Wszystkie metody analityczne muszą być zwalidowane i wyniki walidacji załączone.

Zakres wytycznych

Przeznaczeniem niniejszego dokumentu jest dostarczenie wskazówek na temat formatu dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej dołączonej do wniosku o dopuszczenie do obrotu dla chemicznych substancji czynnych i ich odpowiednich produktów leczniczych, a ponadto dla biologicznych produktów leczniczych i ich substancji czynnych oraz produktów radiofarmaceutycznych i ich substancji czynnych. Format ten może także być właściwy dla niektórych innych kategorii produktów, takich jak roślinne produkty lecznicze, szczepionki, produkty krwiopochodne. W celu ustalenia przydatności zalecanego formatu dla określonego rodzaju produktu wnioskodawcy powinni się porozumieć z Prezesem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Tekst następujący po tytułach poszczególnych części stanowi wyłącznie wyjaśnienie i ilustruje problem. Treść tych części obejmuje odpowiednie informacje opisane w obowiązujących wytycznych CHMP-ICH lub CHMP.

"Dane zasadnicze" wskazują jedynie, gdzie informacja powinna być umieszczona. Nie omówiono ani rodzaju, ani zakresu określonych danych pomocniczych.

W części "Dane zasadnicze" są podane odwołania do obowiązujących wytycznych CPMP-ICH lub CPMP, które należy uwzględnić podczas kompletowania chemiczno-farmaceutycznej i biologicznej części wniosku. Inne, dodatkowe wytyczne, które mogą być przydatne, zostały wymienione w aneksie do modułu 3. Następujące wytyczne CPMP mają bardziej ogólny charakter i powinny zostać także uwzględnione, jeżeli jest to właściwe:

- Limitations of the use of Ethylene Oxide in the Manufacture of Medicinal Products
- The use of Ionising radiation in the manufacture of medicinal products
- Dry Powder Inhalers
- On Quality Of Modified Release Products: A: Oral Dosage Forms B: Transdermal Dosage Forms Section I (Quality)
- Investigation of Chiral Active Substances
- Radiopharmaceuticals
- Production and Quality Control of Medicinal Products derived by Recombinant DNA Technology
- Production and Quality Control of Cytokine Products derived by Biotechnological Processes
- Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies
- Gene Therapy Product Quality Aspects in the Production of Vectors and Genetically - Modified Somatic Cells
- Use of Transgenic Animals in the Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use
- Note for Guidance on medicinal gases - pharmaceutical documentation
- Note for Guidance on requirements for pharmaceutical documentation for pressurised metered dose inhalation products
- Note for Guidance on quality of water for pharmaceutical use
- Use of Near Infrared Spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations
- Note for Guidance on Allergen products
- Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines
- Points to consider on the development of live attenuated influenza vaccines
- Note for Guidance on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use
- Note for Guidance on Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines
- Note for Guidance on Plasma-derived Medicinal Products.

Odwołania do wytycznych zamieszczono w celu ułatwienia pracy wnioskodawcom. Jednakże to wnioskodawcy ponoszą odpowiedzialność za uwzględnienie wszystkich istotnych przepisów prawnych i wytycznych wraz z ich ewentualnymi zmianami, podczas przygotowania każdej z części dokumentacji. Wytyczne, do których istnieją odwołania w każdej części, dostarczają użytecznych informacji na temat treści, jaka powinna być w każdej takiej części zawarta. Wykaz wytycznych

podany jest w aneksie do modułu 3. Wykaz wytycznych należy każdorazowo aktualizować. Wymagania Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczenie na język polski zawarte w Farmakopei Polskiej: monografie szczegółowe, monografie ogólne i rozdziały ogólne mają zastosowanie, jeżeli jest to właściwe. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania określają Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

3.1. Spis treści modułu 3

Zamieszcza się spis treści modułu 3.

3.2. Dane zasadnicze

3.2.S. Substancja czynna¹⁾ (nazwa, wytwórca)

Wytyczne CPMP:

"On summary of requirements for active substances as part II of the dossier", łącznie z "Certification of Suitability of monographs of the European Pharmacopoeia" i NTA, tom 2B - wprowadzenie.

"Active Substance Master File procedure".

3.2.S.1. Informacje ogólne (nazwa, wytwórca)

3.2.S.1.1. Nazewnictwo (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się informacje dotyczące nazewnictwa substancji czynnej:

- 1) nazwa powszechnie stosowana (INN);
- 2) nazwa farmakopealna, jeżeli ma to zastosowanie;
- 3) nazwy chemiczne;
- 4) kod firmy lub laboratorium;
- 5) inne nazwy niezarejestrowane: nazwa krajowa, United States Adopted Name (USAN), Japanese Accepted Name (JAN), British Approved Name (BAN);
- 6) numer w Chemical Abstracts Service (CAS).

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

3.1.S.1.2. Struktura (nazwa, wytwórca)

Nowa substancja chemiczna (New Chemical Entity - NCE):

Zamieszcza się wzór strukturalny uwzględniający konfigurację względną i absolutną, wzór sumaryczny i względną masę cząsteczkową.

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech):

Zamieszcza się w schematyczny sposób sekwencję aminokwasów, ze wskazaniem miejsc glikozylowania lub innych modyfikacji potranslacyjnych oraz względną masę cząsteczkową, jeżeli dotyczy.

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

3.1.S.1.3. Właściwości ogólne (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się wykaz właściwości fizykochemicznych i innych istotnych właściwości substancji czynnej, w tym aktywność biologiczną w przypadku Biotech.

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

Wytyczne CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances" oraz "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological, Biological products".

3.2.S.2. Wytwarzanie (nazwa, wytwórca)

3.2.S.2.1. Wytwórcy (nazwa, wytwórca)

Podaje się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, łącznie z wytwórcami kontraktowymi, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub zakład biorący udział w wytwarzaniu i

w procesie kontroli.

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

3.2.S.2.2. Opis procesu wytwarzania i jego kontroli (nazwa, wytwórca)

Opis procesu wytwarzania substancji czynnej jest równoznaczny z zobowiązaniem wnioskodawcy, że wytwarzanie substancji czynnej jest zgodne z podanym opisem. Przedstawia się informacje prawidłowo opisujące proces wytwarzania i jego kontrolę.

Nowa substancja chemiczna (New Chemical Entity - NCE)

Zamieszcza się schemat blokowy procesów syntezy, z podaniem wzorów cząsteczkowych, mas, zakresów wydajności oraz wzorów strukturalnych materiałów wyjściowych, produktów pośrednich, odczynników i substancji czynnej, z uwzględnieniem stereochemii oraz określeniem warunków technologicznych i rozpuszczalników.

W dokumentacji przedstawia się opis procesu wytwarzania, z uwzględnieniem kolejnych następujących po sobie etapów. Opis ten obejmuje w szczególności ilości: surowców, rozpuszczalników, katalizatorów i odczynników, odzwierciedlające skalę reprezentatywnej serii produkcyjnej dla celów przemysłowych, etapy krytyczne, kontrole procesu, wyposażenie produkcyjne i warunki technologiczne, takie jak temperatura, ciśnienie, pH, czas.

Procesy alternatywne należy wyjaśnić i opisać w sposób równie szczegółowy jak proces podstawowy. Należy określić i uzasadnić etapy powtórnego przetwarzania. Podaje się odnośniki do wszystkich danych stanowiących podstawę do takiego uzasadnienia lub przedstawia się te dane w części 3.2.S.2.5.

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech):

Zamieszcza się informacje na temat procesu wytwarzania, który na ogół zaczyna się od fiolek z banku komórek i obejmuje hodowlę komórek, zbieranie komórek, reakcje ich oczyszczania i modyfikacji, napełnianie, magazynowanie i warunki transportowe.

Definicja serii i skali

Zamieszcza się wyjaśnienie na temat systemu numerowania serii, w tym informacje dotyczące łączenia pojedynczych zbiorów komórek lub produktów pośrednich, jak też informacje na temat wielkości lub skali serii.

Hodowla i zbieranie komórek

Zamieszcza się schemat blokowy ilustrujący przebieg procesu wytwarzania od pierwotnego inokulum, to jest komórek zawartych w jednej lub więcej fiolkach roboczego banku komórek, do ostatniej operacji zbierania materiału. Schemat obejmuje wszystkie etapy, to jest operacje jednostkowe i produkty pośrednie. Podaje się informacje istotne dla każdego etapu, w szczególności poziomy podwojenia populacji, stężenie komórek, objętości, pH, czasy prowadzenia hodowli, czasy wstrzymywania hodowli i temperaturę. Wskazuje się etapy krytyczne i krytyczne produkty pośrednie, dla których ustalono specyfikacje, jak podano w części 3.2.S.2.4.

Zamieszcza się opis każdego etapu produkcyjnego, uwzględnionego w schemacie blokowym. Opis ten zawiera w szczególności informacje na temat skali, podłoży hodowlanych i innych substancji pomocniczych, jak podano w części 3.2.S.2.3, najważniejszego wyposażenia produkcyjnego, jak podano w części 3.2.A.1, oraz kontroli procesu, w tym kontroli wewnątrzprocesowej i parametrów operacyjnych, etapów procesu, wyposażenia produkcyjnego oraz produktów pośrednich z podaniem kryteriów zgodności z wymaganiami, jak podano w części 3.2.S.2.4. Zamieszcza się informacje na temat procedur używanych do przenoszenia materiału pomiędzy poszczególnymi etapami, urządzeniami, obszarami i budynkami, jeżeli ma to zastosowanie, a także na temat warunków transportu i przechowywania, jak podano w części 3.2.S.2.4.

Reakcje oczyszczania i modyfikacji

Zamieszcza się schemat blokowy, który będzie ilustrował etapy oczyszczania, to jest operacje

jednostkowe, począwszy od surowych, pobranych materiałów, aż do etapu poprzedzającego napełnienie substancją czynną. Przedstawia się wszystkie etapy i produkty pośrednie, jak też informacje istotne dla każdego etapu, w szczególności takie, jak objętości, pH, krytyczny czas przetwarzania, czasy wstrzymania, temperatura, profile elucji, selekcja frakcji, przechowywanie produktu pośredniego, jeżeli ma to zastosowanie. Wskazuje się etapy krytyczne, dla których ustanowiono specyfikację, zgodnie z danymi z części 3.2.S.2.4.

Przedstawia się opis każdego etapu procesu zidentyfikowanego na schemacie blokowym. Tego typu opis zawiera informacje takie, jak skala, bufory i inne odczynniki, jak podano w części 3.2.S.2.3, najważniejsze wyposażenie produkcyjne, jak podano w części 3.2.A.1, i materiały. W przypadku materiałów takich, jak filtry i żywice chromatograficzne, należy także przedstawić informacje na temat warunków ich stosowania oraz ponownego użycia. Szczegółowe informacje na temat wyposażenia produkcyjnego podano w części 3.2.A.1; badania walidacyjne dotyczące ponownego stosowania i regeneracji kolumn i filtrów podano w części 3.2.S.2.5. Opis obejmuje kontrole procesu, w tym badania międzyoperacyjne i parametry operacyjne, wraz z kryteriami akceptacji dotyczącymi etapów procesu, wyposażenia produkcyjnego oraz produktów pośrednich, jak podano w części 3.2.S.2.4.

Opisuje się procedury powtórnego przetwarzania wraz z kryteriami powtórnego przetwarzania produktu pośredniego lub substancji czynnej, jak podano w części 3.2.S.2.5.

Podaje się informacje na temat procedur stosowanych do przemieszczania materiałów pomiędzy etapami, poszczególnymi urządzeniami, obszarami i budynkami, jeżeli ma to zastosowanie, a także warunki transportu i magazynowania, jak podano w części 3.2.S.2.4.

Napełnianie, przechowywanie i transport

Zamieszcza się opis procedury napełniania substancją czynną, kontrole procesu, w tym badania na pośrednich etapach procesu wytwarzania i parametry operacyjne oraz kryteria akceptacji, jak podano w części 3.2.S.2.4. Opisuje się opakowania bezpośrednie i systemy ich zamknięcia, służące do przechowywania substancji czynnej, jak podano w części 3.2.S.6, oraz warunki przechowywania i transportu substancji czynnej.

Wytyczne CPMP-ICH: "Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin", "Quality of Biotechnological Products: Analysis of Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

3.2.S.2.3. Kontrola materiałów (nazwa, wytwórca)

Wymienia się materiały wykorzystywane do wytwarzania substancji czynnej, w szczególności surowce, materiały wyjściowe, rozpuszczalniki, odczynniki, katalizatory, z podaniem, gdzie każdy z materiałów jest wykorzystywany w procesie. Przedstawia się informacje na temat jakości i kontroli tych materiałów. Jeżeli ma to zastosowanie, przedstawia się informacje wykazujące, że materiały, w tym materiały pochodzenia biologicznego, takie jak składniki podłoża, przeciwciała monoklonalne, enzymy, spełniają normy właściwe dla ich zamierzonego zastosowania, w tym usuwanie bądź kontrola przypadkowych zanieczyszczeń. W przypadku materiałów pochodzenia biologicznego może to obejmować informacje na temat źródła ich pochodzenia, wytwarzania i charakterystyki. Dotyczy to zarówno NSCh, jak i Biotech - jak podano w części 3.2.A.2.

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

Wytyczne CPMP: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological products", "Use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products".

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech):

Kontrola pochodzenia i materiałów wyjściowych pochodzenia biologicznego

Przedstawia się podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa wirusologicznego materiałów pochodzenia biologicznego, jak podano w części 3.2.A.2.

Pochodzenie, historia i wytworzenie materiału komórkowego

Przedstawia się informacje na temat pochodzenia materiału komórkowego oraz charakterystykę konstruktów ekspresyjnego, użytego do genetycznej modyfikacji komórek, przez włączenie go do komórek pierwotnego klonu służącego do opracowania macierzystego banku komórek, zgodnie z opisem podanym w wytycznych Q5B i Q5D.

System prowadzenia banku komórek, charakterystyka i badanie

Przedstawia się informacje na temat systemu prowadzenia banku komórek, jakościowej kontroli ich żywotności i trwałości linii komórkowej w trakcie produkcji i przechowywania, w tym na temat procedur stosowanych do wytworzenia macierzystych i roboczych banków komórek, zgodnie z opisem w wytycznych Q5B i Q5D.

Wytyczne CPMP-ICH: "Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin", "Quality of Biotechnological Products: Analysis of Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", "Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products".

3.2.S.2.4. Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, wytwórca)

Etapy krytyczne: przedstawia się opis badań i podaje się kryteria akceptacji w badaniach prowadzonych na etapach krytycznych procesu wytwarzania, wskazanych w części 3.2.S.2.2, w celu zapewnienia kontrolowanego przebiegu procesu. Należy podać uzasadnienie wraz z danymi doświadczalnymi.

Produkty pośrednie: przedstawia się informacje na temat jakości i kontroli produktów pośrednich wyodrębnianych w trakcie procesu.

Wytyczne CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances" oraz "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

Dodatkowo dla Biotech: podaje się dane na temat trwałości uzasadniające warunki przechowywania.

Wytyczna CPMP-ICH: "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products".

3.2.S.2.5. Walidacja i ocena procesu (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się walidację i ocenę procesu wytwarzania w zakresie postępowania aseptycznego i wyjalawiania.

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech):

Przedstawia się informacje na temat walidacji i oceny procesów wykazujące, że proces wytwarzania, łącznie z etapami powtórnego przetwarzania, jest odpowiedni do jego zamierzonego celu oraz uzasadnia się dobór kontroli procesów krytycznych, parametrów operacyjnych i kontroli wewnątrzprocesowej oraz dopuszczalnego przedziału ich wartości dla krytycznych etapów wytwarzania, w szczególności hodowli, zbierania, oczyszczania i modyfikacji komórek.

Opisuje się plan przeprowadzenia badania i przedstawia wyniki, analizy i wnioski z wykonanych badań. Podaje się odwołania do opisanych w innych częściach dokumentacji metod analitycznych i odnoszącej się do nich walidacji (część 3.2.S.2.4 i 3.2.S.4.3) lub przedstawia się te metody i walidację w ramach uzasadnienia doboru kontroli procesów krytycznych i kryteriów zgodności z wymaganiami.

W przypadku etapów wytwarzania, których celem jest usunięcie lub dezaktywacja zanieczyszczeń wirusami, informacje na temat badań oceniających przedstawia się w części 3.2.A.2.

3.2.S.2.6. Badania rozwojowe procesu wytwarzania (nazwa, wytwórca)

Nowa substancja chemiczna (New Chemical Entity - NCE):

Przedstawia się opis i omówienie istotnych zmian dokonanych w procesie wytwarzania i w miejscu wytwarzania substancji czynnej użytej do produkcji serii do badań nieklinicznych, klinicznych, serii w zwiększonej skali, pilotażowych oraz, jeżeli takie dane są dostępne, produkcyjnych.

Podaje się odwołania do danych na temat substancji czynnej przedstawionych w części 3.2.S.4.4.

Wytyczna CPMP-ICH: "Impurities testing guideline: impurities in new drug substances".

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech):

Przedstawia się historię opracowywania procesu wytwarzania, zgodnie z opisem w części 3.2.S.2.2. Opis zmiany dokonanej w wytwarzaniu serii substancji czynnej, użytej jako podstawa dla wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, w szczególności do badań nieklinicznych i klinicznych, powinien obejmować w szczególności zmiany w procesie wytwarzania lub w krytycznym wyposażeniu produkcyjnym. Należy wyjaśnić powód zmiany. Przedstawia się związane ze zmianą istotne informacje na temat serii substancji czynnej, wytworzonych w trakcie opracowywania procesu wytwarzania, takie jak numer serii, wielkość wytworzonej serii oraz zastosowanie, w szczególności do badania trwałości, badań nieklinicznych, jako materiał odniesienia.

Znaczenie zmiany należy ocenić poprzez oszacowanie jej potencjalnego wpływu na jakość substancji czynnej i produktu pośredniego, jeżeli dotyczy. W przypadku zmian w procesie wytwarzania, które uznaje się za istotne, przedstawia się dane z porównawczych badań analitycznych odpowiednich serii substancji czynnej, aby ustalić wpływ zmian na jakość substancji patrz Q6B w celu uzyskania dodatkowych wskázówek. Przedstawia się omówienie danych z uzasadnieniem doboru badań i oceną wyników.

Badania wykorzystywane do oceny wpływu zmian w procesie wytwarzania na substancje czynne oraz na odpowiednie produkty lecznicze mogą także obejmować badania niekliniczne i kliniczne. Podaje się odnośniki do miejsca opisu tych badań w innych modułach dokumentacji.

Podaje się odnośniki do danych na temat substancji czynnej, przedstawionych w części 3.2.S.4.4.

Wytuczna CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products", "Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active drug substance".

3.2.S.3. Charakterystyka (nazwa, wytwórca)

3.2.S.3.1. Opis struktury i innych cech charakterystycznych (nazwa, wytwórca)

Nowa substancja chemiczna (New Chemical Entity - NCE):

Przedstawia się potwierdzenie struktury, w szczególności na podstawie drogi syntezy i analiz widmowych. Zamieszcza się także informacje takie, jak możliwość występowania izomerów i identyfikacji stereoizomerów lub możliwość tworzenia postaci polimorficznych.

Wytuczna CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances".

Wytuczne CPMP: "Chemistry of the New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech):

Dla danej substancji i substancji pokrewnych przedstawia się szczegółowe dane na temat struktury pierwszorzędowej, drugorzędowej i struktury wyższego rzędu, postaci potranslacyjnych, w szczególności form glikozylowanych, aktywności biologicznej, czystości i właściwości immunochemicznych, jeżeli jest to właściwe.

Wytuczna CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".

3.2.S.3.2. Zanieczyszczenia (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się informacje na temat zanieczyszczeń.

Wytuczne ICH: "Impurities testing guideline: impurities in new drug substances", "Impurities: residual solvents", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

Wytuczne CPMP: "Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances".

3.2.S.4. Kontrola substancji czynnej (nazwa, wytwórca)

3.2.S.4.1. Specyfikacja (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się specyfikację dla substancji czynnej.

Wytuczne CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

Wytuczne CPMP: "Chemistry of the New Active Substance", "Chemistry of the Active Substance" i

"Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances".

3.2.S.4.2. Metody analityczne (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się metody analityczne wykorzystywane do badania substancji czynnej.

Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

Wytyczne CPMP: "Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances".

3.2.S.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się informacje na temat walidacji metod analitycznych, łącznie z danymi doświadczalnymi, wykorzystywanych do badania substancji czynnej.

Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products", "Tests on Samples of Biological Origin".

3.2.S.4.4. Badania serii (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się opis serii i wyniki badań serii.

Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities testing guideline: impurities in new drug substances", "Impurities: residual solvents", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New drug substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

3.2.S.4.5. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się uzasadnienie specyfikacji dla substancji czynnej.

Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities testing guideline: impurities in new drug substances", "Impurities: residual solvents", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New drug substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

Wytyczne CPMP: "Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances".

3.2.S.5. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się informacje dotyczące wzorców lub materiałów odniesienia stosowanych do badania substancji czynnej.

Wytyczne CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

3.2.S.6. Opakowanie bezpośrednio i system jego zamknięcia (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się opis systemów zamknięcia opakowania bezpośredniego, łącznie z wyszczególnieniem materiałów, z których jest wykonany każdy element tego opakowania, wraz ze specyfikacjami dla wymienionych materiałów. Specyfikacja obejmuje opis i identyfikację oraz wymiary krytyczne z rysunkami, jeżeli ma to zastosowanie. Podaje się metody nieopisane w farmakopei wraz z ich walidacją, jeżeli ma to zastosowanie.

W przypadku składników opakowania zewnętrznego niepełniących funkcji, w szczególności takich, które nie zapewniają dodatkowej ochrony, przedstawia się wyłącznie zwięzły opis. W przypadku składników opakowania zewnętrznego pełniących dodatkową funkcję przedstawia się szczegółowe informacje.

Omawia się przydatność opakowań do celów, jakie mają pełnić, biorąc pod uwagę dobór materiałów, ochronę przed wilgocią i światłem, zgodność składników opakowania z substancją czynną, łącznie z sorpcją do pojemnika i wymywaniem z pojemnika i bezpieczeństwem materiałów użytych w opakowaniu.

3.2.S.7. Trwałość (nazwa, wytwórca)

3.2.S.7.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się podsumowanie dotyczące typu przeprowadzonych badań, zastosowanych schematów oraz wyników badań. Podsumowanie takie obejmuje w szczególności wyniki badań przyspieszonego starzenia i badań w warunkach stresowych, jak też wnioski dotyczące warunków przechowywania i terminu ponownego badania lub okresu ważności, jeżeli ma to zastosowanie.

Wytyczne CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", "Evaluation of stability data", "On stability testing for a type II variation to a marketing authorisation", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological Biological Products",

Wytyczne CPMP: "Chemistry of the New Active Substance", "Chemistry of the Active Substance",

"On the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars and for active substances", "On stability testing of existing active substances and related finished products".

3.2.S.7.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia i zobowiązanie dotyczące trwałości (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się protokół badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia i zobowiązanie dotyczące trwałości.

Wytyczne CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "On stability testing for a type II variation to a marketing authorisation", "Evaluation of stability data", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products".

Wytyczna CPMP: "On stability testing of existing active substances and related finished products".

3.2.S.7.3. Dane na temat trwałości (nazwa, wytwórca)

Wyniki badań trwałości, w szczególności w warunkach przyspieszonego starzenia i w warunkach stresowych, przedstawia się w odpowiedniej formie: tabelarycznej, graficznej lub opisowej. Podaje się informacje na temat metod analitycznych zastosowanych do uzyskania danych oraz walidację tych metod.

Wytyczne CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "On stability testing for a type II variation to a marketing authorisation", "Evaluation of stability data", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products".

Wytyczna CPMP: "On stability testing of existing active substances and related finished products".

3.2.P. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.1. Opis i skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się opis produktu leczniczego i jego skład. Podane informacje zawierają w szczególności:

- 1) opis postaci farmaceutycznej²⁾;
- 2) skład - wykaz i ilości wszystkich składników postaci farmaceutycznej oraz ich ilość w jednostce dawkowania wraz z wszelkimi ewentualnymi nadmiarami, funkcję składników oraz odwołanie do wymagań jakościowych dla nich, w szczególności do monografii farmakopealnych, takich jak zawarte w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski, zawarte w Farmakopei Polskiej (jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania określają Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym) lub specyfikacje wytwórcy;
- 3) opis załączonych rozpuszczalników;
- 4) rodzaj opakowania bezpośredniego i systemu jego zamknięcia, zastosowanego do danej postaci farmaceutycznej oraz towarzyszącego jej rozpuszczalnika, jeżeli dotyczy.

Wytyczne CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

3.2.P.2. Badania rozwojowe nad produktem leczniczym (nazwa, postać farmaceutyczna)

Część dotycząca opracowywania produktu leczniczego zawiera informacje na temat badań rozwojowych przeprowadzonych w celu ustalenia, czy postać farmaceutyczna, skład, proces wytwarzania, opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia, właściwości mikrobiologiczne i instrukcje stosowania są odpowiednie do celu podanego we wniosku. Opisane tu badania różnią się od rutynowych badań kontrolnych przeprowadzanych zgodnie ze specyfikacjami. Dodatkowo w tej części określa się i opisuje parametry krytyczne, dotyczące składu i procesu, które mogą wpłynąć na odtwarzalność serii, działanie i jakość produktu leczniczego. Dane podstawowe i wyniki określonych badań lub dane z opublikowanego piśmiennictwa mogą być włączone do tej części lub do niej załączone. W tej części można zamieścić odniesienia do dodatkowych danych podstawowych w odpowiednich nieklinicznych lub klinicznych częściach wniosku.

Wytyczne CPMP-ICH: "On development pharmaceuticals", "Annex to Development Pharmaceuticals -

Decision Trees for Selection of Sterilisation methods" "Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products - Annex to NfG on Development Pharmaceuticals".

Wytyczne CPMP: "On investigation of bioavailability and bioequivalence".

3.2.P.2.1. Składniki produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.1.1. Substancja czynna (nazwa, postać farmaceutyczna)

Omawia się zgodność substancji czynnych z substancjami pomocniczymi wymienionymi w części 3.2.P.1. Dodatkowo omawia się kluczowe parametry fizykochemiczne, w szczególności zawartość wody, rozpuszczalność, rozkład wielkości cząstek, postać polimorficzną lub postać w stanie stałym substancji czynnej, które mogą wpłynąć na działanie produktu leczniczego.

W przypadku produktów złożonych omawia się wzajemną zgodność substancji czynnych.

3.2.P.2.1.2. Substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)

Omawia się dobór substancji pomocniczych wymienionych w części 3.2.P.1, ich stężenie, ich właściwości, które mogą wpłynąć na działanie produktu leczniczego, w powiązaniu z funkcją każdej z tych substancji.

Wytyczna CPMP: "Excipients in the Dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product".

3.2.P.2.2. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.2.1. Badania rozwojowe dotyczące składu i postaci farmaceutycznej (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się krótkie podsumowanie, opisujące opracowywanie produktu leczniczego, z uwzględnieniem proponowanej drogi podania i stosowania. Omawia się różnice pomiędzy przyszłym produktem leczniczym, zastosowanym w badaniach klinicznych, a produktem leczniczym opisanym w części 3.2.P.1. Jeżeli ma to zastosowanie, należy omówić wyniki badań porównawczych in vitro, w szczególności badań uwalniania substancji czynnej, lub in vivo, w szczególności badań biorównoważności.

3.2.P.2.2.2. Nadmiary (nazwa, postać farmaceutyczna)

Uzasadnia się wszelkie nadmiary zastosowane w składach opisanych w części 3.2.P.1.

3.2.P.2.2.3. Właściwości fizykochemiczne i biologiczne (nazwa, postać farmaceutyczna)

Omawia się parametry istotne dla działania produktu leczniczego, takie jak pH, siłę jonową, uwalnianie substancji czynnej, redispersję, rekonstytucję, rozkład wielkości cząstek, agregację, polimorfizm, właściwości reologiczne, aktywność biologiczną lub moc oraz aktywność immunologiczną.

3.2.P.2.3. Badania rozwojowe dotyczące procesu wytwarzania (nazwa, postać farmaceutyczna)

Zamieszcza się wyjaśnienia na temat doboru i optymalizacji procesu wytwarzania, opisanego w części 3.2.P.3.3, a w szczególności w odniesieniu do jego aspektów krytycznych. Jeżeli jest to właściwe, należy opisać metodę wyjaławiania i uzasadnić ją.

Omawia się różnice pomiędzy procesami wytwarzania, stosowanymi do produkcji serii, przeznaczonych do badań klinicznych, a procesem opisanym w części 3.2.P.3.3, które mogą wpłynąć na działanie produktu.

Wytyczna CPMP-ICH: "Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active drug substance".

3.2.P.2.4. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)

Omawia się przydatność systemu zamknięcia opakowania bezpośredniego, opisanego w części 3.2.P.7, wykorzystywanego podczas przechowywania, transportu i stosowania produktu leczniczego. W omówieniu tym uwzględnia się w szczególności dobór materiałów, ochronę przed wilgocią i światłem, zgodność składników opakowania z postacią farmaceutyczną, w tym sorpcję do pojemnika i wymywanie z pojemnika, bezpieczeństwo materiałów wchodzących w skład opakowania, a także funkcjonowanie, w szczególności powtarzalność dostarczanej dawki z urządzenia dozującego, jeżeli przedstawia się je jako część produktu leczniczego.

3.2.P.2.5. Charakterystyka mikrobiologiczna (nazwa, postać farmaceutyczna)

Jeżeli ma to zastosowanie, podaje się charakterystykę mikrobiologiczną postaci farmaceutycznej, w tym na przykład należy podać uzasadnienie niewykonywania badań mikrobiologicznych dla produktów niejałowych oraz, w produktach zawierających środki konserwujące, dobór i skuteczność ochrony przeciwdrobnoustrojowej. W przypadku produktów jałowych omawia się szczelność systemu zamknięcia opakowania bezpośredniego pod kątem zabezpieczenia przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi.

Wytyczna CPMP: "Guideline on the use of antioxidants and preservatives in medicinal products".

3.2.P.2.6. Zgodność (nazwa, postać farmaceutyczna)

Omawia się zgodność produktu leczniczego z rozpuszczalnikami i urządzeniami dozującymi, w szczególności wytrącanie się substancji czynnej z roztworu, sorpcję na urządzeniach do wstrzykiwania i trwałość, aby zapewnić odpowiednią i uzasadnioną informację podaną na etykietach.

3.2.P.3. Wytwarzanie (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.3.1. Wytwórcy (nazwa, postać farmaceutyczna)

Podaje się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, w tym wytwórców kontraktowych, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub zakład biorący udział w wytwarzaniu i procesie kontroli.

Wytyczna CPMP: "On Manufacture of the finished dosage form".

3.2.P.3.2. Skład serii (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się skład serii, obejmujący wykaz wszystkich składników postaci farmaceutycznej, wykorzystywanych w procesie wytwarzania, ich ilości na podstawową serię, łącznie z nadmiarami, a także odnośniki do wymagań jakościowych dla nich.

Wytyczna CPMP: "On Manufacture of the finished dosage form".

3.2.P.3.3. Opis procesu wytwarzania i jego kontroli (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się schemat blokowy, podający etapy procesu i wskazujący, na których etapach materiały są wprowadzane do procesu. Wskazuje się etapy krytyczne i punkty, w których są przeprowadzane kontrole procesu, badania produktów pośrednich lub kontrole produktu końcowego.

Przedstawia się także opis procesu wytwarzania, w tym pakowania, z uwzględnieniem kolejności podejmowanych kroków oraz skalę produkcji. Nowe procesy lub technologie oraz operacje w procesie pakowania, które bezpośrednio wpływają na jakość produktu, opisuje się bardziej szczegółowo. Wyposażenie produkcyjne identyfikuje się co najmniej według typu (takie jak mieszalnik bębnowy, homogenizator wbudowany w linię) oraz pojemności roboczej, jeżeli jest to właściwe.

W przypadku opisu etapów procesu wskazuje się odpowiednie parametry, takie jak czas, temperatura lub pH. Związane z tym wartości liczbowe mogą być przedstawione jako spodziewany zakres. Zakresy liczbowe dla etapów krytycznych uzasadnia się w części 3.2.P.3.4. W niektórych przypadkach podaje się opis warunków otoczenia, takich jak niska wilgotność dla produktu musującego.

Uzasadnia się propozycje powtórnego przetwarzania materiałów. Podaje się odniesienia do wszelkich danych, stanowiących podstawę dla takiego uzasadnienia, lub podaje się te dane w niniejszym punkcie.

Ponadto, w przypadku Biotech stosuje się odpowiednio część 3.2.A.1 dla pomieszczeń, jeżeli ma to zastosowanie.

Wytyczna CPMP: "On Manufacture of the finished dosage form".

3.2.P.3.4. Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, postać farmaceutyczna)

Etapy krytyczne: przedstawia się wykonywane badania i kryteria akceptacji wraz z uzasadnieniem i podaniem danych doświadczalnych na krytycznych etapach procesu wytwarzania, wskazanych w części 3.2.P.3.3, dla zapewnienia kontrolowanego przebiegu procesu.

Produkty pośrednie: przedstawia się informacje na temat jakości i kontroli produktów pośrednich, izolowanych w przebiegu procesu.

Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

Wytyczna CPMP: "On Manufacture of the finished dosage form".

3.2.P.3.5. Walidacja i ocena procesu (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się opis, dokumentację i wyniki walidacji oraz ocenę etapów krytycznych lub krytycznych oznaczeń analitycznych, stosowanych w procesie wytwarzania, w szczególności walidację procesu wyjaławiania, lub aseptycznego postępowania lub napełniania. W razie potrzeby w części 3.2.A.2 przedstawia się ocenę bezpieczeństwa wirusologicznego.

Wytyczna CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".

- Wytyczna CPMP: "On Manufacture of the finished dosage form", "Process validation", "Parametric Release".
- 3.2.P.4. Kontrola substancji pomocniczych (nazwa, postać farmaceutyczna)
Wytyczne CPMP: "Excipients in the Dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product", "Guideline on the use of antioxidants and preservatives in medicinal products".
- 3.2.P.4.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)
Przedstawia się specyfikacje dla substancji pomocniczych.
Wytyczne CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".
- 3.2.P.4.2. Metody analityczne (nazwa, postać farmaceutyczna)
Jeżeli jest to właściwe, przedstawia się metody analityczne wykorzystywane do badania substancji pomocniczych.
Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Specifications Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".
- 3.2.P.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)
Jeżeli jest to właściwe, przedstawia się informacje na temat walidacji metod analitycznych, stosowanych do badania substancji pomocniczych, łącznie z danymi doświadczalnymi.
Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".
- 3.2.P.4.4. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, postać farmaceutyczna)
Jeżeli ma to zastosowanie, przedstawia się uzasadnienie proponowanych specyfikacji dla substancji pomocniczych.
Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities: residual solvents", "Specifications Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".
- 3.2.P.4.5. Substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego (nazwa, postać farmaceutyczna)
W przypadku substancji pomocniczych pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego przedstawia się informacje na temat przypadkowych zanieczyszczeń, w szczególności źródła pochodzenia, specyfikacje, opis wykonywanych badań, dane na temat bezpieczeństwa wirusologicznego; szczegóły w części 3.2.A.2.
Wytyczne CPMP-ICH: "Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin", "Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".
Wytyczna CPMP/CVMP: "Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products".
- 3.2.P.4.6. Nowe substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)
W przypadku substancji pomocniczych stosowanych po raz pierwszy w produkcie leczniczym lub podawanych nową drogą, przedstawia się pełne i szczegółowe dane na temat wytwarzania, charakterystyki i kontroli, z odwołaniem się do danych na temat bezpieczeństwa nieklinicznego i klinicznego, zgodnie ze schematem przyjętym dla substancji czynnej; szczegóły w części 3.2.A.3.
Wytyczna CPMP: "On development pharmaceuticals".
- 3.2.P.5. Kontrola produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)
Wytyczna CPMP: "Specifications and Control Tests on the finished product".
- 3.2.P.5.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)
Przedstawia się specyfikacje produktu leczniczego.
Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities in new drug products", "Specifications Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products -Chemical Substances", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".
- 3.2.P.5.2. Metody analityczne (nazwa, postać farmaceutyczna)
Przedstawia się metody analityczne stosowane do badania produktu leczniczego.
Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Specifications Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".
- 3.2.P.5.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się informacje na temat walidacji metod analitycznych stosowanych do badania produktu leczniczego, łącznie z danymi doświadczalnymi.

Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

3.2.P.5.4. Badania serii (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się opis serii i wyniki badań serii.

Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities in new drug products", "Impurities: residual solvents", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".

3.2.P.5.5. Charakterystyka zanieczyszczeń (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się informacje na temat charakterystyki zanieczyszczeń, których nie przedstawiono w części 3.2.S.3.2 zanieczyszczenia.

Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities in new drug products", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", "Specifications -Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".

3.2.P.5.6. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się uzasadnienie proponowanych specyfikacji produktu leczniczego.

Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities in new drug products", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", "Specifications -Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".

3.2.P.6. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się informacje na temat wzorców lub materiałów odniesienia, wykorzystywanych do badania produktu leczniczego, jeżeli nie zostały przedstawione w części 3.2.S.5 wzorce lub materiały odniesienia.

Wytyczne CPMP-ICH: "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", "Specifications Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".

3.2.P.7. Opakowanie bezpośrednio i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się opis opakowań bezpośrednich i systemów ich zamknięcia, łącznie z wyszczególnieniem materiałów, z których jest wykonany każdy element tych opakowań, wraz ze specyfikacjami dla wymienionych materiałów. Specyfikacja obejmuje opis i identyfikację oraz wymiary krytyczne z rysunkami, jeżeli ma to zastosowanie. Podaje się metody nieopisane w farmakopei wraz z ich walidacją, jeżeli ma to zastosowanie.

W przypadku składników opakowania zewnętrznego niepełniących funkcji, w szczególności takich, które nie zapewniają dodatkowej ochrony, przedstawia się wyłącznie zwięzły opis. W przypadku składników opakowania zewnętrznego pełniących dodatkową funkcję przedstawia się szczegółowe informacje.

Informacje dotyczące przydatności opakowań i systemów ich zamknięcia zamieszcza się w części 3.2.P.2.

Wytyczna CPMP: "Plastic Primary Packaging Materials".

3.2.P.8. Trwałość (nazwa, postać farmaceutyczna)

Wytyczna CPMP: "On reduced stability testing - bracketing and matrixing".

3.2.P.8.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się podsumowanie dotyczące typu przeprowadzonych badań, zastosowanych schematów oraz wyników badań. Podsumowanie takie zawiera w szczególności wnioski dotyczące warunków przechowywania i okresu ważności oraz, jeżeli dotyczy, warunków przechowywania i okresu ważności podczas użytkowania.

Wytyczne CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", "Impurities in new drug products", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances".

Wytyczne CPMP: "On stability testing of existing active substances and related finished products",

"On maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution", "On the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars and for active substances", "In-use stability testing of human medicinal products".

3.2.P.8.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zobowiązanie dotyczące trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się protokół badań trwałości po dopuszczeniu do obrotu oraz zobowiązanie dotyczące trwałości.

Wytyczne CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products".

Wytyczna CPMP: "On stability testing of existing active substances and related finished products".

3.2.P.8.3. Dane na temat trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)

Wyniki badań trwałości przedstawia się w odpowiedniej formie: tabelarycznej, graficznej lub opisowej. Podaje się informacje na temat metod analitycznych, zastosowanych do uzyskania danych oraz walidację tych metod.

Informacje na temat charakterystyki zanieczyszczeń są zamieszczone w części 3.2.P.5.5.

Wytyczne CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products".

Wytyczne CPMP: "On stability testing of existing active substances and related finished products", "In-use stability testing of human medicinal products".

3.2.A. Załączniki

3.2.A.1. Pomieszczenia i wyposażenie produkcyjne (nazwa, wytwórca)

Biotech:

Przedstawia się schemat przebiegu procesu wytwarzania, uwzględniający drogi przepływu surowców, personelu, odpadów i produktów pośrednich w obrębie obszarów produkcyjnych i poza nimi. Przedstawia się również informacje na temat przylegających obszarów lub pomieszczeń, które mogłyby mieć znaczenie dla zapewnienia utrzymania produktu we właściwym stanie.

Przedstawia się informacje na temat wszystkich produktów będących w trakcie opracowywania lub dopuszczonych do obrotu, które wytwarza się i którymi obraca się na tym samym obszarze, na którym wytwarza się i obraca się produktem wnioskodawcy.

Przedstawia się skrócony opis urządzeń wchodzących w bezpośredni kontakt z produktem i ich zastosowania, w tym urządzeń przeznaczonych do jednego zastosowania lub wielu zastosowań. Opis ten zawiera, jeżeli ma to zastosowanie, informacje na temat przygotowania, czyszczenia, wyjalawiania i przechowywania określonych urządzeń i materiałów.

Przedstawia się informacje o procedurach, w szczególności czyszczenia i planowania produkcji, o oraz cechach konstrukcyjnych zakładu, w tym o klasyfikacji poszczególnych przestrzeni, w celu zapobieżenia zanieczyszczeniom lub zanieczyszczeniom krzyżowym obszarów i urządzeń, gdzie przeprowadza się operacje związane z przygotowaniem banków komórek i wytwarzaniem produktu.

3.2.A.2. Ocena bezpieczeństwa pod kątem przypadkowych zanieczyszczeń (nazwa, postać farmaceutyczna, wytwórca)

Przedstawia się informacje oceniające ryzyko ewentualnego zanieczyszczenia czynnikami przypadkowymi.

1. Dla przypadkowych zanieczyszczeń innych niż wirusy

Przedstawia się szczegółowe informacje na temat unikania i kontroli przypadkowych zanieczyszczeń innych niż wirusy, w tym czynników wywołujących zwierzęce gąbczaste encefalopatie, bakterii, mykoplazm, grzybów. Informacje te obejmują w szczególności certyfikację lub badanie surowców i substancji pomocniczych oraz kontrolę procesu wytwarzania, w sposób właściwy dla materiału, procesu i czynnika.

Wytyczne CPMP-ICH: "Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological Biological Products", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

Wytyczna CPMP: "Minimizing the Risk of Transmitting animal Spongiform Encephalopathy Agents via Medicinal Products".

2. Dla przypadkowych zanieczyszczeń wirusami

Przedstawia się szczegółowe informacje z badań nad bezpieczeństwem wirusologicznym. Powinny one wykazać, że materiały wykorzystane do produkcji są uważane za bezpieczne oraz że rozwiązania zastosowane w celu przebadania, oceny i wyeliminowania potencjalnego ryzyka podczas wytwarzania są właściwe.

Wytyczne CPMP-ICH: "Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin", "Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

Wytyczna CPMP: "Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses".

- materiały pochodzenia biologicznego

Przedstawia się zasadnicze informacje dotyczące oceny bezpieczeństwa wirusologicznego materiałów pochodzenia zwierzęcego lub ludzkiego, w szczególności płynów biologicznych, tkanek, narządów, linii komórkowych, zgodnie z informacjami podanymi w części 3.2.S.2.3 i 3.2.P.4.5. W przypadku linii komórkowych przedstawia się informacje na temat doboru, badania i oceny bezpieczeństwa pod kątem ewentualnego zanieczyszczenia komórek wirusami oraz na temat kwalifikacji wirusologicznej banków komórek, zgodnie z informacjami podanymi w części 3.2.S.2.3.

- badania podczas odpowiednich etapów procesu wytwarzania

Uzasadnia się dobór badań wirusologicznych, które przeprowadza się w trakcie procesu wytwarzania, w szczególności badań materiału komórkowego, produktu pośredniego lub badań skuteczności usuwania wirusów. Podaje się rodzaj badania, jego czułość i specyficzność, jeżeli dotyczy, jak też częstość wykonywania. Przedstawia się wyniki badań potwierdzających, że na odpowiednim etapie procesu wytwarzania produkt jest wolny od zanieczyszczeń wirusami, zgodnie z informacjami podanymi w części 3.2.S.2.4 i 3.2.P.3.4.

- badania wirusologiczne produktu pośredniego

Zgodnie z wytycznymi Q5A i Q6B przedstawia się wyniki badań wirusologicznych produktu pośredniego;

- badania skuteczności usuwania wirusów

Zgodnie z wytycznymi Q5A podaje się uzasadnienie i plan działań mających na celu dokonanie oceny skuteczności usuwania wirusów oraz wyniki i ocenę badań nad usuwaniem wirusów. Podaje się dane wykazujące prawidłowość modelu prowadzonego na małą skalę w porównaniu do procesu prowadzonego na skalę przemysłową; uzasadnia się prawidłowość wyboru procedur inaktywacji i usuwania wirusów z urządzeń produkcyjnych i z materiałów; wymienia się etapy procesu wytwarzania, na których można przeprowadzić usuwanie lub inaktywację wirusów - zgodnie z informacjami podanymi w części 3.2.S.2.5 i 3.2.P.3.5.

Wytyczne CPMP-ICH: "Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin", "Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

Wytyczna CPMP: "Virus Validation Studies: the Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses".

3.2.A.3. Substancje pomocnicze

3.2.R. Informacje regionalne

Dla Rzeczypospolitej Polskiej

Wszelkie dodatkowe informacje na temat substancji czynnych i produktu leczniczego, charakterystyczne dla danego regionu, przedstawia się w części R wniosku. Wnioskodawcy powinni zapoznać się z właściwymi wytycznymi regionalnymi i wytycznymi uprawnionych organów w celu uzyskania dodatkowych wskazówek.

1. Plan walidacji procesu wytwarzania produktu leczniczego

Wytyczna CPMP-ICH: "Note for Guidance on Process Validation"
(CPMP/QWP/848/96, EMEA/CVMP/598/99).

2. Wyrób medyczny dołączany do produktu leczniczego

3. Certyfikaty zgodności

4. Produkty lecznicze zawierające materiały pochodzenia zwierzęcego i ludzkiego bądź też produkty lecznicze, w których procesie wytwarzania stosuje się takie materiały

Zgodność z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE, część I, moduł 2, ust. 3.2 (9)

"(9) Szczególne środki dotyczące zapobiegania przenoszeniu zwierzęcych gąbczastych encefalopatii (materiał pochodzący od przeżuwaczy): na każdym etapie procesu wytwarzania, wnioskodawca musi wykazać zgodność użytych materiałów z Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Medicinal Products i jej aktualizację, opublikowaną przez Komisję Europejską w Official Journal of the European Union. Wykazania zgodności z powyższą wytyczną dokonuje się przez dostarczanie albo zalecanego certyfikatu zgodności z odpowiednią monografią Farmakopei Europejskiej, wydanego przez Europejski Dyrektoriat ds. Jakości Leków (European Directorate for the Quality of Medicines), lub przez dostarczenie danych naukowych dowodzących niniejszej zgodności."

W przypadku gdy w części dotyczącej jakości załączone są dane naukowe potwierdzające tę zgodność, dane te weryfikuje się w ogólnym podsumowaniu jakości (moduł 2.3.).

Do każdego wniosku załącza się wypełnioną tabelę A dotyczącą materiałów pochodzących od zwierząt, których dotyczą Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Medicinal Products.

Zamieszcza się certyfikaty zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE, jeżeli są dostępne.

W przypadku materiałów pochodzenia zwierzęcego innych niż wymienione w Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Medicinal Products wypełnia się tabelę B "Inne materiały pochodzące od zwierząt".

Jeżeli wniosek dotyczy produktu leczniczego, który zawiera lub wykorzystuje w procesie wytwarzania materiały pochodzenia ludzkiego, wypełnia się tabelę C "Albuminy lub tkanki pochodzące od ludzi".

Tabela A: Materiały pochodzące od zwierząt, których dotyczą wytyczne "Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products" ³⁾

Produkt leczniczy: (nazwa handlowa/INN)
Wnioskodawca:

Nazwa materiału			
Nazwa i adres wytwórcy ⁴⁾			
Gatunki i tkanka, z której otrzymano materiał			
Pochodzenie zwierząt (państwa)			
Jeżeli jest dostępny certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE ⁵⁾ , podaje się numer, datę wydania oraz załącza się jego kopię			
Zastosowanie materiału	Substancja czynna		
	Substancja pomocnicza		
	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego wykorzystany w wytwarzaniu rutynowym		
	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego wykorzystany do tworzenia macierzystych banków komórek ⁶⁾		
	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego wykorzystany do tworzenia roboczych banków komórek		

	Materiał wyjściowy do wytwarzania substancji czynnych			
	Materiał wyjściowy do wytwarzania substancji pomocniczych			
	Inne, podać szczegóły			

Data wypełnienia tabeli
Podpis i pieczęć wnioskodawcy

Tabela B: Inne materiały pochodzące od zwierząt ⁷⁾

Produkt leczniczy: (nazwa handlowa/INN)
Wnioskodawca:

Nazwa materiału			
Nazwa i adres wytwórcy			
Gatunki i tkanka, z której otrzymano materiał			
Pochodzenie zwierząt (państwo/a)			
Zastosowanie materiału	Substancja czynna		
	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego wykorzystany w wytwarzaniu rutynowym		
	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego wykorzystany do tworzenia macierzystych banków komórek ⁸⁾		
	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego wykorzystany do tworzenia roboczych banków komórek		
	Materiał wyjściowy do wytwarzania substancji czynnych		
	Substancja pomocnicza		
	Materiał wyjściowy do wytwarzania substancji pomocniczej		
	Inne, podać szczegóły		

Data wypełnienia tabeli
Podpis i pieczęć wnioskodawcy

Tabela C: Albumina i inne materiały pochodzące z tkanek ludzkich

Produkt leczniczy: (nazwa handlowa/INN)

Wnioskodawca:

Nazwa materiału				
Dostawca				
Tkanka, z której pochodzi materiał				
Kraj oddania materiału				
Czy materiał posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu? Jeżeli tak, podaje się kraje i numery pozwoleń				
Zastosowanie materiału	Substancja czynna			
	Substancja pomocnicza			
	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego			
	Inne, podać szczegóły			

Data wypełnienia tabeli

Podpis i pieczęć wnioskodawcy

3.3. Piśmiennictwo

Przedstawia się źródła piśmiennictwa, do których się odwoływano.

Aneks do modułu 3

A - Wykaz wytycznych dotyczących jakości, do których się odwoływano

Odwołania do wytycznych dotyczących jakości przedstawia się, aby ułatwić wnioskodawcom opracowanie chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej części wniosku. Wnioskodawcy ponoszą odpowiedzialność za uwzględnienie wszelkich istotnych przepisów prawnych i wytycznych podczas przygotowywania każdej z części ich dokumentacji.

Niżej wymienione wytyczne są dostępne na stronie EMEA lub w tomie 3A dokumentu "Rules governing medicinal products in the EU" - Eudralex, dostępnego na stronie Komisji Europejskiej.

Wykaz wytycznych podlega regularnym uaktualnieniom, dlatego wnioskodawcom zaleca się sprawdzanie strony EMEA w celu uzyskania najnowszych wersji lub aneksów do wytycznych.

Wytyczne ogólne

Tytuł dokumentu	Numer/ wersja
Validation of analytical methods: definitions and terminology (Q2A)	CPMP/ICH/381/95
Validation of analytical procedures methodology (Q2B)	CPMP/ICH/281/95
Note for guidance on development pharmaceuticals	CPMP/QWP/155/96
Dry Powder Inhalers	CPMP/QWP/158/96
Annex to development pharmaceuticals - Decision trees for selection of sterilisation methods	CPMP/QWP/054/98
Investigation on chiral active substances	3CC29a Revision 1993
Note for Guidance on radiopharmaceuticals	3AQ20a Revision w 1990

Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence	CPMP/EWP/QWP/1401/98
Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions A: In the product information of Medicinal Products and B: for Active Substances	CPMP/QWP/609/96 rev. 1
Revision of the Guideline on Excipients in the Package Leaflet	CPMP/463/00*

Wytyczne dotyczące substancji czynnej

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Chemistry of the active substances (Oct 91)	3 AQ5a Revision 1987
Note for Guidance on the Chemistry of new active substances	CPMP/QWP/130/96 rev 1*
Appendix to the Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia - methodology of clinical trials concerning the development of depot preparations of approved medicinal products in schizophrenia	CPMP/EWP/49/01
Guideline on Control of impurities of pharmacopoeial substances: Compliance with the European Pharmacopoeia general monograph "Substances for pharmaceutical use" and general chapter "Control of Impurities in substances for pharmaceutical use"	CPMP/QWP/1529/04*
Stability testing: photostability testing of new drug substances and products (Q1B)	CPMP/ICH/279/95
Note for Guidance on impurities testing: Impurities in new drug substances (revision of CPMP/ICH/142/95) (Q3A)	CPMP/ICH/2737/99
Impurities: residual solvents (Q3C)	CPMP/ICH/283/95
Maintenance of document for Guidance on Impurities: residual solvents (Q3C)	CPMP/ICH/1507/02
Maintenance of Note for Guidance on Impurities: Residual solvents. PDE for tetrahydrofuran (THF) and N-methylpyrrolidone (NMP) (Q3C (M))	CPMP/ICH/1940/00
Note for Guidance and specifications - Test Procedure and acceptance criteria for new drug substances and new drug products - Chemical substances (Q6A)	CPMP/ICH/367/96
Note for Guidance on stability testing of new drug substances and products (Q1A)	CPMP/ICH/2736/99
Note for Guidance on bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products (Q1D) - replaces CPMP/QWP/157/96	CPMP/ICH/4104/00
Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products	CPMP/QWP/122/02 rev 1*
Note for Guidance on summary of requirements for active substances in part II of the dossier	CPMP/QWP/297/97
Guideline on Active Substance Master File Procedure	CPMP/QWP/227/02*

Wytyczne dotyczące produktów leczniczych

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Specifications and Control Tests on the finished product	3AQ11a Revision 1991
Limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products	CPMP/QWP/2845/00
The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products	3AQ4a Revision 1991
Plastic primary packaging materials	3AQ10a Revision February 1994
Guideline on the use of antioxidants and preservatives in medicinal products	CPMP/QWP/115/95
Excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product	3AQ91 Revision February 1994
Stability testing: photostability testing of new drug substances and products (Q1B)	CPMP/ICH/279/95
Stability testing requirements for new dosage forms (Q1C)	CPMP/ICH/280/95
Impurities in new drug products (Q3B (R))	CPMP/ICH/2738/99
Impurities: residual solvents (Q3C)	CPMP/ICH/283/95
Maintenance of document for Guidance on Impurities: residual solvents (Q3C)	CPMP/ICH/1507/02
Note for Guidance and specifications - Test procedure and acceptance criteria for new drug substances and new drug products - Chemical substances (Q6A)	CPMP/ICH/367/96
Revision of Note for Guidance on stability testing: Stability testing of new active substance and medicinal products (Q1A (R))	CPMP/ICH/2736/99
Note for Guidance on manufacture of the finished dosage form	CPMP/QWP/486/95
Note for Guidance on maximum shelf-life of sterile products for human use after first opening or following reconstitution	CPMP/QWP/159/96
Guidance on stability of established active ingredients and finished products	CPMP/QWP/556/96
Note for Guidance on stability testing for a type II variation to a marketing authorisation	CPMP/QWP/576/95
Note for Guidance on the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars	CPMP/QWP/609/96
Note for Guidance on quality of modified release products: A. Oral dosage forms, B. Transdermal dosage forms Section I (Quality)	CPMP/QWP/604/96
Note for Guidance on process validation	CPMP/QWP/848/96 EMEA/CVMP/598/99
Note for Guidance on in-use stability testing of human medicinal products	CPMP/QWP/2934/99
Note for Guidance on start of shelf-life of the finished dosage form	CPMP/QWP/072/96
Note for Guidance on parametric release	CPMP/QWP/3015/99
Note for guidance on Quality of water for pharmaceutical use	CPMP/QWP/158/01
Guideline on Medicinal Gases - Pharmaceutical Documentation	CPMP/QWP/1719/00
Note for Guidance on Requirements for pharmaceutical documentation for pressurized metered dose inhalation products	CPMP/QWP/2845/00

Note for Guidance on the use of Near Infrared Spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations	CPMP/QWP/3309/01
Evaluation of stability data (Q1E)	CPMP/ICH/420/02
Stability data package for registration: climatic Zones III and IV (Q1F)	CPMP/ICH/421/02
Note for Guidance on bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products (Q1D) - replaces CPMP/QWP/157/96	CPMP/ICH/4104/00
Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products	CPMP/QWP/122/02 rev 1*

B - Wykaz wytycznych dotyczących biotechnologii, do których się odwoływano
 Odwołania do wytycznych dotyczących jakości przedstawia się, aby ułatwić wnioskodawcom opracowanie chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej części wniosku. Wnioskodawcy ponoszą odpowiedzialność za uwzględnienie wszelkich istotnych przepisów prawnych i wytycznych podczas przygotowywania każdej z części ich dokumentacji.

Wykaz wytycznych należy każdorazowo aktualizować.

Niżej wymienione wytyczne są dostępne na stronie EMEA lub w tomie 3A dokumentu "Rules governing medicinal products in the EU" - Eudralex, dostępnego na stronie Komisji Europejskiej.

Wytyczne ogólne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology	3AB1a, Revision December 1994
Production and quality control of cytokine products derived by biotechnological processes	3AB3a Revision February 1990
Production and quality control of monoclonal antibodies	3AB4a Revision December 1994
Use of transgenic animals in the manufacture of biological medicinal products for human use	3AB7a Revision December 1994
Tests on samples of biological origin	3AB11a
Gene therapy product quality aspects in the production of vectors and genetically modified somatic cells	3AB6a Revision December 1994
Guideline on Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality issues	CPMP/BWP/3207/00/Rev 1*
Lactose prepared using calf rennet: risk assessment in relationship to bovine spongiform encephalopathies (BSE).	EMEA/CPMP/571/02
Final EU recommendations for the influenza vaccine composition for the season 2003/2004	CPMP/BWP/6011/03
Revised CPMP position statement on CJD and Plasma-derived and Urine-derived medicinal products	CPMP/BWP/2879/02
Position Statement on West Nile Virus and Plasma-Derived Medicinal Products	CPMP/BWP/3752/03*
Guidance on the Description of composition of	CPMP/BWP/3068/03*

pegylated (conjugated) proteins in the SPC	
Note for Guidance on the Warning on transmissible agents in SPCs and Package Leaflets for Plasma-Derived Medicinal Products.	CPMP/BPWG/BWP/561/03*
EMA workshop on viral safety of plasma-derived medicinal products with particular focus on non-enveloped viruses; incl. Addendum representing the conclusions and recommendations of the BWP & BPWG	CPMP/BWP/BPWG/4080/00 CPMP/BWP/BPWG/93/01

Wytuczne dotyczące substancji czynnej i produktów leczniczych

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses	CPMP/BWP/268/95
Note for Guidance on allergen products	CPMP/BWP/243/96
Note for Guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines	CPMP/BWP/214/96
Cell Culture inactivated influenza vaccines - Annex to Note for Guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines	CPMP/BWP/2490/00
Guideline on Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation Application	CPMP/VEG/4717/03*
Points to consider on the development of live attenuated influenza vaccines	CPMP/BWP/2289/01
Note for Guidance on pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines	CPMP/BWP/477/97
Development pharmaceuticals for biotechnological and biological products - Annex to Note for Guidance on development pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96)	CPMP/BWP/328/99
TSE Revision of Joint CPMP/CVMP Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.	EMA/410/01 rev 2*
Note for Guidance on plasma-derived medicinal products	CPMP/BWP/269/95, Revision 3
Note for Guidance on Production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use	CPMP/BWP/2712/02
Note for Guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products (Q6B)	CPMP/ICH/365/96
Note for Guidance on quality of biotechnological products: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin (Q5A)	CPMP/ICH/295/95
Note for Guidance on quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cell lines used for production of r-DNA derived protein products (Q5B)	CPMP/ICH/139/95
Note for Guidance on quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products (Q5C)	CPMP/ICH/138/95
Note for Guidance on quality of biotechnological products: derivation and characterisation of Cell substrates used for production of biotechnological/biological products (Q5D)	CPMP/ICH/294/95
Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of	CPMP/BWP/3088/99

Gene Transfer Medicinal Products	
Points to Consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy	CPMP/BWP/41450/98
Points to Consider on the Reduction, Elimination or Substitution of Thiomersal in Vaccines	CPMP/BWP/2517/00
Note for Guidance on the Use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products	CPMP/BWP/1793/02*
Note for Guidance on Pharmaceutical aspects of the product information for human vaccines	CPMP/BWP/2758/02*
Position Statement on the Quality of water used in the production of vaccines for parenteral use	CPMP/BWP/1571/02 rev. 1*
Guideline on the Scientific Data Requirements for a Plasma Master File (PMF)	CPMP/BWP/3794/03*
Guideline on Requirements for Plasma Master File (PMF) Certification	CPMP/BWP/4663/03*
Vaccine Antigen Master File: Guideline on requirements for Vaccine Antigen Master File (VAMF) Certification	CPMP/BWP/4548/03*
Guideline on the scientific data requirements for a Vaccine Antigen Master File (VAMF)	CPMP/BWP/3734/03*
Development of Vaccinia Virus Based Vaccines against Smallpox	EMEA/CPMP/1100/02

* Nowa wytyczna

Moduł 3. Jakość - produkt leczniczy roślinny

Informacje chemiczno-farmaceutyczne i biologiczne na temat substancji czynnych i produktów leczniczych roślinnych

CTD - moduł 3 - produkty lecznicze roślinne

Zakres wytycznych

3.1. Spis treści modułu 3

3.2. Dane zasadnicze

3.2.S. Substancja czynna⁹⁾ (nazwa, wytwórca)

3.2.S.1. Informacje ogólne (nazwa, wytwórca)

3.2.S.1.1. Nazewnictwo (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się informacje dotyczące nazewnictwa substancji roślinnej:

- binominalną nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor) oraz chemotyp (jeżeli dotyczy),
- części roślin,
- definicję substancji roślinnej,
- inne nazwy (synonimy w innych farmakopeach),
- kod laboratoryjny.

Zamieszcza się informacje dotyczące nazewnictwa przetworu roślinnego:

- binominalną nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor) oraz chemotyp (jeżeli dotyczy),
- części roślin,
- definicję przetworu roślinnego,
- stosunek ilości użytej substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (Drug Extract Ratio - DER),
- rozpuszczalniki ekstrakcyjne,
- inne nazwy (synonimy w innych farmakopeach),
- kod laboratoryjny.

3.2.S.1.2 Struktura (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się informacje dotyczące substancji roślinnych i przetworów roślinnych, jeżeli dotyczy:

- postać fizyczną.
- opis składników o znanym działaniu terapeutycznym lub markerów (wzór cząsteczkowy, względna masa cząsteczkowa, wzór strukturalny uwzględniający względną i absolutną stereochemię, wzór cząsteczkowy i względną masę cząsteczkową),
- inne składniki.

3.2.S.1.3. Właściwości ogólne (nazwa, wytwórca)

3.2.S.2. Wytwarzanie (nazwa, wytwórca)

3.2.S.2.1. Wytwórcy (nazwa, wytwórca)

W przypadku substancji roślinnych

Podaje się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego dostawcy, łącznie z wytwórcami kontraktowymi, oraz każde proponowane miejsce wytwarzania lub zakład biorący udział w wytwarzaniu i procesie kontroli substancji roślinnej, jeżeli ma to zastosowanie.

W przypadku przetworów roślinnych

Podaje się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, łącznie z wytwórcami kontraktowymi, oraz każde proponowane miejsce lub zakład, w których są prowadzone wytwarzanie i kontrola przetworu roślinnego, jeżeli ma to zastosowanie.

3.2.S.2.2. Opis procesu wytwarzania i jego procesu (nazwa, wytwórca)

W przypadku substancji roślinnych

Zamieszcza się informacje o procesie wytwarzania i zbioru roślin, w tym:

- rejon geograficzny pochodzenia rośliny leczniczej,
- warunki uprawy, zbioru, suszenia i przechowywania,
- wielkość serii.

W przypadku przetworów roślinnych

Zamieszcza się dotyczące procesu wytwarzania przetworu roślinnego, w tym

- opis procesu wytwarzania (w tym schemat blokowy),
- rozpuszczalniki, odczynniki,
- etapy oczyszczania,
- sposób standaryzacji,
- wielkość serii.

3.2.S.2.3. Kontrola materiałów (nazwa, wytwórca)

3.2.S.2.4. Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, wytwórca)

3.2.S.2.5. Walidacja lub ocena procesów (nazwa, wytwórca)

3.2.S.2.6. Badania rozwojowe procesu wytwarzania (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się krótkie podsumowanie opisujące opracowywanie substancji roślinnych i przetworów roślinnych, z uwzględnieniem proponowanej drogi podania i stosowania. Omawia się skład fitochemiczny substancji roślinnych i przetworów roślinnych opisanych w części S.1, w porównaniu do danych z piśmiennictwa, jeżeli ma to zastosowanie.

3.2.S.3. Charakterystyka (nazwa, wytwórca)

3.2.S.3.1. Opis struktury i innych cech charakterystycznych (nazwa, wytwórca)

W przypadku substancji roślinnych

¹⁾ W przypadku produktu leczniczego zawierającego więcej niż jedną substancję czynną informacje wymagane w części "S" przedstawia się w całości dla każdej z tych substancji.

²⁾ W przypadku produktu leczniczego dostarczanego wraz z rozpuszczalnikami, służącymi do jego rekonstrukcji, przedstawia się informacje na temat rozpuszczalników w oddzielnej części P, jeżeli to właściwe.

³⁾ Note For Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products, Jan 2004 (EMA/410/01 rev2) lub każda kolejna nowelizacja.

⁴⁾ Należy podać wytwórcę, a nie dostawcę/sprzedawcę materiału pochodzenia zwierzęcego. W przypadku takiego samego materiału od różnych wytwórców należy wykorzystać odrębne kolumny dla każdego wytwórcy.

⁵⁾ Od 1 stycznia 2000 r. wytwórcy materiałów pochodzących od zwierząt mogą składać dokumentację do Farmakopei Europejskiej w celu otrzymania Certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską w odniesieniu do monografii "Zmniejszanie ryzyka przenoszenia czynników wywołujących zwierzęce

- gąbczaste encefalopatie przez produkty lecznicze stosowane u ludzi i w weterynarii".
- 6) Materiały pochodzące od przeżuwaczy wykorzystywane przy tworzeniu istniejących macierzystych banków komórek należy również przedstawić w tabeli B.
 - 7) Materiały niepodlegające Note For Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products, Jan 2004 (EMEA/410/01 rev. 2) lub każdej kolejno nowelizacji.
 - 8) W tabeli przedstawia się również materiały pochodzące od przeżuwaczy wykorzystywane przy tworzeniu istniejących macierzystych banków komórek.
 - 9) W przypadku produktu leczniczego zawierającego więcej niż jedną substancję czynną informacje wymagane w części "S" należy podać w całości dla każdej z tych substancji.

Zamieszcza się charakterystykę botaniczną, makroskopową, mikroskopową, fitochemiczną oraz informacje o aktywności biologicznej, jeżeli konieczne.

W przypadku przetworów roślinnych

Zamieszcza się charakterystykę fitochemiczną, fizykochemiczną oraz informacje o aktywności biologicznej, jeżeli konieczne.

- 3.2.S.3.2. Zanieczyszczenia (nazwa, wytwórca)
- 3.2.S.4. Kontrola substancji czynnej (nazwa, wytwórca)
Zamieszcza się dane dotyczące substancji roślinnych i przetworów roślinnych.
 - 3.2.S.4.1. Specyfikacja (nazwa, wytwórca)
 - 3.2.S.4.2. Metody analityczne (nazwa, wytwórca)
 - 3.2.S.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, wytwórca)
 - 3.2.S.4.4. Badania serii (nazwa, wytwórca)
 - 3.2.S.4.5. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, wytwórca)
- 3.2.S.5. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, wytwórca)
- 3.2.S.6. Opakowanie bezpośrednio i system jego zamknięcia (nazwa, wytwórca)
- 3.2.S.7. Trwałość (nazwa, wytwórca)
 - 3.2.S.7.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, wytwórca)
 - 3.2.S.7.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia i zobowiązanie dotyczące trwałości (nazwa, wytwórca)
 - 3.2.S.7.3. Dane na temat trwałości (nazwa, wytwórca)

3.2.P. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)

- 3.2.P.1. Opis i skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2. Badania rozwojowe nad produktem leczniczym (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.2.1. Skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.2.1.1. Substancja czynna (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.2.1.2. Substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.2.2. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.2.2.1. Badania rozwojowe dotyczące składu i postaci farmaceutycznej (nazwa, postać farmaceutyczna)
W przypadku produktów leczniczych roślinnych zamieszcza się krótkie podsumowanie opisujące proces opracowywania roślinnego produktu leczniczego z uwzględnieniem proponowanej drogi podania i stosowania. Omawia się skład fitochemiczny produktu opisanego w części P1 w porównaniu do danych z piśmiennictwa, jeżeli ma to zastosowanie.
 - 3.2.P.2.2.2. Nadmiary (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.2.2.3. Właściwości fizykochemiczne i biologiczne (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.2.3. Badania rozwojowe dotyczące procesu wytwarzania (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.2.4. Opakowanie bezpośrednio i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.2.5. Charakterystyka mikrobiologiczna (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.2.6. Zgodność (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3. Wytwarzanie (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.3.1. Wytwórcy (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.3.2. Skład serii (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.3.3. Opis procesu wytwarzania i jego kontroli (nazwa, postać farmaceutyczna)

- 3.2.P.3.4. Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3.5. Walidacja i ocena procesu (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4. Kontrola substancji pomocniczych (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.4.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.4.2. Metody analityczne (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, farmaceutyczna)
 - 3.2.P.4.4. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.4.5. Substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.4.6. Nowe substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5. Kontrola produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.5.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.5.2. Metody badań analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.5.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.5.4. Badania serii (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.5.5. Charakterystyka zanieczyszczeń (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.5.6. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.6. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.7. Opakowanie bezpośrednio i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.8. Trwałość (nazwa, postać środka farmaceutyczna)
 - 3.2.P.8.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.8.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zobowiązanie dotyczące trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)
 - 3.2.P.8.3. Dane na temat trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.R. Informacje regionalne

Dla Rzeczypospolitej Polskiej

Wszelkie dodatkowe informacje na temat substancji czynnych i produktu leczniczego, charakterystyczne dla danego regionu należy podać w części R wniosku. Wnioskodawcy powinni zapoznać się z właściwymi wytycznymi regionalnymi i wytycznymi uprawnionych organów w celu uzyskania dodatkowych wskazówek.

1. **Plan walidacji procesu dla produktu leczniczego**
2. **Wyrób medyczny dołączany do produktu leczniczego**
3. **Certyfikaty zgodności**
4. **Produkty lecznicze zawierające materiały pochodzenia zwierzęcego i ludzkiego bądź też produkty lecznicze, w których procesie wytwarzania stosuje się takie materiały**

Zgodność z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE, część I, moduł 2, ust. 3.2 (9).

3.3. Piśmiennictwo

Załącznik do modułu 3

- A. Wykaz wytycznych dotyczących jakości
 - Wytyczne ogólne
 - Wytyczne dotyczące substancji czynnej
 - Wytyczne dotyczące produktu leczniczego
- B. Wykaz wytycznych dotyczących biotechnologii
- C. Wykaz wytycznych dotyczących roślinnego produktu leczniczego

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products	CPMP/QWP/2819/00 EMEA/CVMP/814/00
Note for Guidance on Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products	CPMP/QWP/2820/00 EMEA/CVMP/815/00
Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use	CPMP/QWP/158/01 EMEA/CVMP/115/01)

Moduł 4. Sprawozdania z badań nieklinicznych

Wytyczne przedstawiają uzgodniony format organizacyjny sprawozdań z badań nieklinicznych, zamieszczonych w CTD, przedstawiany organom regulacyjnym. Nie wskazują one rodzaju wymaganych badań, lecz odpowiedni format prezentacji uzyskanych danych nieklinicznych. Odpowiednia lokalizacja badań poszczególnych zwierząt jest zamieszczona w sprawozdaniu lub stanowi załącznik do niego.

4.1. Spis treści modułu 4

Zamieszcza się spis treści, który stanowi wykaz wszystkich sprawozdań z badań nieklinicznych oraz przedstawia lokalizację każdego sprawozdania z badań w CTD.

4.2. Sprawozdania z badań

Sprawozdania z badań przedstawia się w następującej kolejności:

4.2.1 Farmakologia

4.2.1.1 Farmakodynamika związana ze wskazaniami

4.2.1.2 Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami

4.2.1.3 Farmakologia bezpieczeństwa

4.2.1.4 Farmakodynamiczne interakcje z innymi produktami leczniczymi

4.2.2 Farmakokinetyka

4.2.2.1 Metody analityczne i sprawozdania z walidacji (jeżeli dostępne są oddzielne sprawozdania)

4.2.2.2 Wchłanianie

4.2.2.3 Dystrybucja

4.2.2.4 Metabolizm

4.2.2.5 Wydalanie

4.2.2.6 Farmakokinetyczne interakcje z innymi produktami leczniczymi (niekliniczne)

4.2.2.7 Inne badania farmakokinetyczne

4.2.3 Toksykologia

4.2.3.1 Toksyczność po podaniu jednorazowym (w porządku według gatunku użytego zwierzęcia, drogi podania)

4.2.3.2 Toksyczność po podaniu wielokrotnym (w porządku według gatunku użytego zwierzęcia, drogi podania, czasu trwania, łącznie z oceną odpowiednich badań toksykokinetycznych)

4.2.3.3 Genotoksyczność

4.2.3.3.1 In vitro

4.2.3.3.2 In vivo (łącznie z oceną odpowiednich badań toksykokinetycznych)

4.2.3.4 Rakotwórczość (łącznie z oceną odpowiednich badań toksykokinetycznych)

4.2.3.4.1 Badania długookresowe (w porządku według gatunku użytego zwierzęcia, z uwzględnieniem badań ustalania zakresu dawkowania, jeżeli badanie to nie mogło być odpowiednio wykonane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym lub w badaniach farmakokinetycznych)

4.2.3.4.2 Badania krótkookresowe lub średniookresowe (z włączeniem badań zakresu dawkowania, jeżeli badanie to nie mogło być odpowiednio wykonane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym lub w badaniach farmakokinetycznych)

4.2.3.4.3 Inne badania

4.2.3.5 Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa (z włączeniem badań zakresu dawkowania i odpowiednich badań toksykokinetycznych)
(Jeżeli zastosowano zmodyfikowane modele badawcze, podtytuły przedstawianego tu omówienia również należy odpowiednio zmodyfikować.)

4.2.3.5.1 Płodność i wczesny rozwój zarodka

4.2.3.5.2 Rozwój zarodka i płodu

4.2.3.5.3 Rozwój przed- i pourodzeniowy, z uwzględnieniem stanu funkcjonalnego organizmu matek

4.2.3.5.4 Badania obejmujące podawanie produktu leczniczego potomstwu (zwierzęta młodociane) lub dalszą ocenę potomstwa

4.2.3.6 Tolerancja miejscowa

4.2.3.7 Inne badania toksyczności (jeżeli są dostępne)

4.2.3.7.1 Antygenowość

4.2.3.7.2 Immunotoksyczność

- 4.2.3.7.3 Badania mechanizmu działania (jeżeli nie były omawiane gdzie indziej)
- 4.2.3.7.4 Uzależnienie
- 4.2.3.7.5 Badania metabolitów
- 4.2.3.7.6 Badania zanieczyszczeń
- 4.2.3.7.7 Inne badania

4.3. Piśmiennictwo

Załącznik do modułu 4

Spis piśmiennictwa do wytycznych do badań nieklinicznych

Piśmiennictwo do wytycznych UE podaje się w celu ułatwienia podmiotom odpowiedzialnym sporządzania części chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej wniosku Niemniej obowiązkiem wnioskodawców jest dopilnowanie, by wszystkie stosowne ustawy i wytyczne były uwzględnione przy sporządzaniu każdej części dokumentacji.

Przedstawione poniżej wytyczne są dostępne na stronie EMEA <http://www.emea.eu.int> lub w tomie 3B opracowania "Rules governing medicinal products in the EU" - Eudralex, dostępnej na stronie Komisji Europejskiej

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm.

Pomimo regularnej aktualizacji niniejszego załącznika, wnioskodawcom zaleca się sprawdzenie strony EMEA w celu uzyskania najnowszej wersji lub uzupełnień wytycznych wymienionych poniżej.

4.2.1. Farmakologia

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals	CPMP/ICH/539/00 (ICH S7A)
Points to Consider on the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products	CPMP/SWP/986/96

4.2.2. Farmakokinetyka

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Pharmacokinetics and metabolic studies in the safety evaluation of new medicinal products in animals	Eudralex tom 3B
Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies	CPMP/ICH/384/95 (ICH S3A)
Pharmacokinetics: Guidance for repeated dose tissue distribution studies	CPMP/ICH/385/95 (ICH S3B)

4.2.3. Toksykologia

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on single dose toxicity	Eudralex tom. 3B
Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent toxicity testing)	CPMP/ICH/300/95 (ICH S4A)
Guidance on specific aspects of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals	CPMP/ICH/141/95 (ICH 2A)
Genotoxicity: a standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals	CPMP/ICH/174/95/(ICH 2B)
Guideline on carcinogenic potential	Eudralex tom. 3B (przewidywane uaktualnienie i zastąpienie przez: Update of Note for Guidance on Carcinogenic Potential CPMP/SWP/2877/00)
Note for Guidance on Carcinogenic potential	CPMP/SWP/2877/00

Guideline on the need for carcinogenicity studies of Pharmaceuticals	CPMP/ICH/140/95 (ICH S1A)
Carcinogenicity: testing for carcinogenicity of pharmaceuticals	CPMP/ICH/299/95 (ICH S1B)
Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals	CPMP/ICH/383/95 (ICH S1C)
Addendum to Note for Guidance on dose selection for carcinogenicity studies of Pharmaceuticals: addition of a limit dose and related doses	CPMP/ICH/366/96 (ICH S1C[R])
Points to consider on the Non-clinical assessment of the carcinogenic potential of human insulin analogues	CPMP/SWP/372/01
SWP Conclusions and recommendations with regard to the use of genetically modified animal models for carcinogenicity assessment	CPMP/SWP/2592/02
Reproductive toxicology: detection of toxicity to reproduction for medicinal products including toxicity to male fertility	CPMP/ICH/386/95 (ICH S5A) oraz CPMP/ICH/136/95 (ICH S5B)
Points to consider on the Need for assessment of reproduction toxicity of human insulin analogues	CPMP/SWP/2600/01
Note for Guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products	CPMP/SWP/2145/00

Wytuczne ogólne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals	CPMP/ICH/302/95 (ICH S6)
Note for Guidance on preclinical pharmacological toxicological testing of vaccines	CPMP/SWP/465/95
Note for Guidance on the pre-clinical evaluation of anti-cancer medicinal products	CPMP/SWP/997/96
Replacement of animal studies by in-vitro models	CPMP/SWP/728/95
Environmental risk assessment for human medicinal products containing or consisting of GMOs (w trakcie nowelizacji)	EudraLex tom 3 B
Note for Guidance on Photosafety testing	CPMP/SWP/398/01
Position Paper on the non-clinical safety studies to support clinical trials with a single micro dose	CPMP/SWP/2599/02
Note for Guidance on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - annex on non-clinical and clinical issues	CPMP/3097/02*
Revised Public Statement on Thiomersal in vaccines for Human Use	CPMP/VEG/1194/04 v02*
Guideline on Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation Application	CPMP/VEG/4717/03 *

* Nowa wytyczna.

Moduł 5

Wstęp

W wyniku porozumienia ICH opublikowano wytyczne dotyczące sposobu przedstawienia i zakresu sprawozdań z badań klinicznych (ICH E3). Dokument ten zawiera wytyczne do sporządzenia sprawozdań z badań, innych danych klinicznych w postaci CTD, w celu wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania u ludzi. Elementy te mają na celu ułatwienie

przygotowania i przeglądu wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Celem wytycznych nie jest określenie rodzaju badań wymaganych dla uzyskania dopuszczenia do obrotu. Wskazują one jedynie odpowiedni sposób przedstawienia sprawozdań z badań klinicznych, zawartych w dokumentacji złożonej w procesie rejestracyjnym.

Szczegółowy sposób przedstawiania sprawozdań z badań klinicznych i powiązanych z nimi informacji w module 5

Wytyczne zalecają określoną organizację układu sprawozdań z badań klinicznych oraz odnośnych informacji w celu ułatwienia przeglądu i sprawdzenia kompletności dokumentów. Lokalizacja sprawozdania w dokumentacji jest uwarunkowana głównym celem badania. Każde sprawozdanie z badania występuje tylko w jednej części. Jeżeli istnieje kilka celów, badanie powinno być przywołane w różnych częściach. Określenia takie, jak "nie dotyczy" lub "nie przeprowadzono badania" jest stosowane wówczas, gdy brak sprawozdania lub informacji odnośnie do danej części.

5.1. Spis treści modułu 5

Spis treści sprawozdań z badań sporządza się w sposób wskazany poniżej.

5.1. Spis treści modułu 5

5.2. Tabelaiczny spis wszystkich badań klinicznych

5.3. Sprawozdania z badań klinicznych

5.3.1. Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych

5.3.1.1. Sprawozdania z badań biodostępności (BA)

5.3.1.2. Sprawozdania z badań porównawczych biodostępności (BA) i biorównoważności (BE)

5.3.1.3. Sprawozdania z badań korelacji in vitro - in vivo

5.3.1.4. Sprawozdania z bioanalitycznych i analitycznych metod badań z udziałem ludzi

5.3.2. Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego

5.3.2.1. Sprawozdania z badań wiązania z białkami osocza

5.3.2.2. Sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i interakcji z produktami leczniczymi

5.3.2.3. Sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego

5.3.3. Sprawozdania z badań farmakokinetycznych (PK) u ludzi

5.3.3.1. Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u zdrowych osób

5.3.3.2. Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u pacjentów

5.3.3.3. Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników wewnętrznych

5.3.3.4. Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników zewnętrznych

5.3.3.5. Sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej

5.3.4. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych (PD) u ludzi

5.3.4.1. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych i PK/PD u osób zdrowych

5.3.4.2. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych i PK/PD u pacjentów

5.3.5. Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa

5.3.5.1. Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych, odpowiednich do wnioskowanego wskazania

5.3.5.2. Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych

5.3.5.3. Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania

5.3.5.4. Sprawozdania z innych badań klinicznych

5.3.6. Sprawozdania z doświadczeń zdobytych po wprowadzeniu do obrotu

5.3.7. Formularze opisu przypadków i wykazy poszczególnych pacjentów

5.4. Piśmiennictwo

5.2. Tabelaiczny spis wszystkich badań klinicznych

Należy sporządzić tabelaiczny spis wszystkich badań klinicznych i odnośnych informacji. Dla każdego uwzględnionego badania spis zawiera rodzaj informacji wyszczególniony w tabeli 5.1 tych wytycznych. W spisie mogą znaleźć się inne informacje, jeżeli wnioskodawca uznaje za przydatne. Kolejność badań ujętych w spisie jest opisana w części 5.3. Zastosowanie innej kolejności musi być odnotowane i wyjaśnione we wstępie do spisu.

5.3. Sprawozdania z badań klinicznych

5.3.1. Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych

Badania biodostępności mają na celu ocenę współczynnika i zakresu uwalniania substancji czynnej z produktu leczniczego. W badaniach porównujących biodostępność i oceniających

biorównoważność można wykorzystać wyniki badań farmakokinetyki, farmakodynamiki i klinicznych, po podaniu jednorazowym lub wielokrotnym, oraz wyniki testów uwalniania in vitro. Jeżeli głównym celem badania jest ocena farmakokinetyki produktu leczniczego i jednocześnie badanie zawiera informacje dotyczące biodostępności, sprawozdanie z badania należy zamieścić w części 5.3.1 z odniesieniem do części 5.3.1.1 lub 5.3.1.2.

- 5.3.1.1 Sprawozdania z badań biodostępności (BA)
W tej części należy uwzględnić następujące badania biodostępności:
- badania porównujące uwalnianie i ogólnoustrojową dostępność substancji czynnej produktu leczniczego ze stałych postaci doustnych z ogólnoustrojową dostępnością tej substancji podanej dożylnie lub w postaci płynnej doustnej,
 - badania proporcjonalności dawki w określonej postaci oraz
 - badania wpływu posiłku na biodostępność.
- 5.3.1.2. Sprawozdania z badań porównawczych biodostępności (BA) i biorównoważności (BE)
Badania zamieszczone w tej części mają na celu porównanie współczynnika i zakresu uwalniania substancji czynnej z odpowiadających sobie postaci produktów leczniczych takich, jak w szczególności tabletki z tabletką lub tabletki z kapsułką. Badania biorównoważności lub porównawcze badania biodostępności mogą obejmować porównania pomiędzy:
- produktem leczniczym stosowanym w pomocniczych badaniach skuteczności i produktem przeznaczonym do wprowadzenia do obrotu,
 - produktem leczniczym stosowanym w pomocniczych badaniach skuteczności i produktem zastosowanym w badaniach trwałości serii oraz
 - odpowiednikami produktu leczniczego pochodzącymi od różnych wytwórców.
- 5.3.1.3. Sprawozdania z badań korelacji in vitro - in vivo
W tej części należy zamieścić badania uwalniania in vitro, które dostarczają informacji na temat biodostępności, włącznie z badaniami wykonanymi w celu ustalenia korelacji pomiędzy wynikami uzyskanymi in vivo i in vitro. Sprawozdania z testów uwalniania in vitro zastosowanych do kontroli jakości lub zwalniania serii należy zamieścić w części "Jakość" CTD.
- 5.3.1.4. Sprawozdania z bioanalitycznych i analitycznych metod badań z udziałem ludzi
Bioanalityczne lub analityczne metody zastosowane w badaniach biofarmaceutycznych lub testach uwalniania in vitro należy podać w sprawozdaniach z poszczególnych badań. Jeżeli któraś z metod jest zastosowana w większej liczbie badań, opis metody i jej walidację należy podać w punkcie 5.3.1.4 z odwołaniem do odpowiednich sprawozdań z poszczególnych badań.
- 5.3.2. Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego
Biomateriały pochodzenia ludzkiego to określenie białek, komórek, tkanek i materiałów pochodnych, pobranych od człowieka, które zostały zastosowane in vitro lub ex vivo w celu oceny właściwości farmakokinetycznych substancji czynnej, a także hodowle kolonii komórek ludzkich zastosowane do oceny przechodzenia przez błony biologiczne i procesu transportu oraz albuminy ludzkie stosowane do oceny wiązania z białkami osocza. Szczególne znaczenie mają takie biomateriały ludzkiego pochodzenia, jak komórki wątrobowe lub mikrosomy z komórek wątrobowych stosowane do badania szlaków metabolicznych i oceny interakcji z innymi produktami leczniczymi na drodze tych szlaków. W części sprawozdań z badań klinicznych nie mogą znajdować się sprawozdania z badań z zastosowaniem biomateriałów odnośnie do innych właściwości, takich jak jałowość lub farmakodynamika - te sprawozdania muszą znaleźć się w części sprawozdania z badań nieklinicznych (moduł 4).
- 5.3.2.1. Sprawozdania z badań wiązania z białkami osocza
W tej części należy zamieścić sprawozdania z badań ex vivo wiązania z białkami. Dane dotyczące wiązania z białkami krwi lub osocza pochodzące z badań właściwości farmakokinetycznych należy przedstawić w części 5.3.3.
- 5.3.2.2. Sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i interakcji z innymi produktami leczniczymi
W tej części należy przedstawić sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i interakcji z innymi produktami leczniczymi z zastosowaniem tkanki wątroby.
- 5.3.2.3. Sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego
W tej części należy zamieścić sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów

pochodzenia ludzkiego.

5.3.3. Sprawozdania z badań farmakokinetycznych (PK) u ludzi

Ocena właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego u zdrowych osób lub pacjentów odgrywa zasadniczą rolę w planowaniu strategii dawkowania i zwiększania dawki w celu osiągnięcia skuteczności produktu leczniczego, z uwzględnieniem możliwości wpływu innego produktu leczniczego podawanego jednocześnie i interpretacji zaobserwowanych różnic w farmakodynamice. Ocena powinna zawierać opis przemian produktu leczniczego w organizmie z uwzględnieniem przedziałów czasowych, maksymalnego stężenia w surowicy (szczyt ekspozycji), pola pod krzywą (całkowita ekspozycja), klirensu i kumulacji substancji macierzystej produktu leczniczego i jej metabolitów, szczególnie tych, które wykazują działanie farmakologiczne.

Badania farmakokinetyczne, z których sprawozdania muszą być zawarte w częściach 5.3.3.1 i 5.3.3.2, ogólnie mają na celu:

- 1) pomiar stężenia produktu leczniczego i jego metabolitów w osoczu w czasie;
- 2) pomiar stężenia produktu leczniczego i jego metabolitów w moczu lub kale, jeżeli zachodzi taka potrzeba lub jest on istotny; lub
- 3) pomiar wiązania produktu leczniczego i jego metabolitów z białkami lub czerwonymi krwinkami.

Niekiedy badania farmakokinetyczne mogą obejmować pomiar dystrybucji produktu leczniczego w innych tkankach organizmu, narządach lub płynach ustrojowych, takich jak płyn maziówkowy lub płyn mózgowo-rdzeniowy. Wyniki badań dystrybucji w tkankach należy zamieścić odpowiednio w częściach 5.3.3.1 lub 5.3.3.2. Badania te określają właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego i dostarczają informacji dotyczących wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania produktu leczniczego i wszystkich czynnych metabolitów u zdrowych ochotników lub pacjentów. Badania bilansu masy i zmian farmakokinetyki w zależności od dawki - takie jak oznaczanie proporcjonalności dawki, lub w zależności od czasu - takie jak zależności od indukcji enzymów lub wytwarzania przeciwciał, są szczególnym celem i muszą być zawarte w częściach 5.3.3.1 lub 5.3.3.2.

Niezależnie od opisu średnich wartości farmakokinetycznych u zdrowych ochotników i u pacjentów, badania farmakokinetyczne opisują zakres zmienności osobniczej. W wytycznych ICH dotyczących wpływu czynników etnicznych na możliwość uznania danych z badań przeprowadzonych w innym kraju (ICH E5) czynniki, które mogą powodować różne odpowiedzi na produkt leczniczy w różnych populacjach, zostały sklasyfikowane jako wewnętrzne czynniki etniczne lub zewnętrzne czynniki etniczne. W niniejszym dokumencie te klasyfikacje zostały określone odpowiednio jako czynniki wewnętrzne i czynniki zewnętrzne. Dodatkowo badania mogą również oceniać różnice w ekspozycji ogólnoustrojowej będące skutkiem zmian właściwości farmakokinetycznych zależnych od czynników wewnętrznych, takich jak wiek, płeć, rasa, masa ciała, wzrost, choroba, polimorfizm genetyczny i zaburzenia czynności narządów lub czynników zewnętrznych, takich jak interakcje między produktami leczniczymi, dieta, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu. Sprawozdania z badań farmakokinetycznych analizujących wpływ czynników wewnętrznych i zewnętrznych na ekspozycję umieszcza się odpowiednio w częściach 5.3.3.3 i 5.3.3.4.

W uzupełnieniu standardowych, wielopróbkowych badań farmakokinetycznych badania farmakokinetyki populacyjnej na podstawie wybiórczych próbek zgromadzonych w trakcie badań klinicznych mogą się odnosić do wpływu czynników wewnętrznych i zewnętrznych na zmienność wzajemnych powiązań dawki, właściwości farmakokinetycznych i odpowiedzi. Ponieważ metody stosowane w badaniach farmakokinetyki populacyjnej różnią się istotnie od stosowanych w standardowych badaniach farmakokinetycznych, badania farmakokinetyki populacyjnej należy zamieścić w części 5.3.3.5.

5.3.3.1. Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u zdrowych osób

W tej części należy zamieścić sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępnych badań tolerancji z udziałem zdrowych osób.

5.3.3.2. Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji z udziałem pacjentów

W tej części należy zamieścić sprawozdania z badań farmakokinetycznych i wstępnych badań tolerancji z udziałem pacjentów.

5.3.3.3. Sprawozdania z badań farmakokinetyki z uwzględnieniem czynników wewnętrznych

W tej części należy zamieścić sprawozdania z badań oceny wpływu czynników wewnętrznych na właściwości farmakokinetyczne.

- 5.3.3.4. Sprawozdania z badań farmakokinetyki z uwzględnieniem czynników zewnętrznych
W tej części należy zamieścić sprawozdania z badań oceny wpływu czynników zewnętrznych na właściwości farmakokinetyczne.
- 5.3.3.5. Sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej
W tej części należy zamieścić sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej oparte na próbkach uzyskanych z badań klinicznych nad bezpieczeństwem i skutecznością.
- 5.3.4. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych (PD) u ludzi
W tej części należy zamieścić sprawozdania z badań, których głównym celem jest określenie efektu farmakodynamicznego produktu leczniczego u ludzi. Sprawozdania z badań, których głównym celem jest ustalenie skuteczności lub zebranie danych o bezpieczeństwie, należy zamieścić w części 5.3.5.
Ta część zawiera sprawozdania dotyczące:
- 1) badań właściwości farmakologicznych, o których wiadomo lub co do których istnieją przypuszczenia, że wywołują pożądany efekt kliniczny (biomarkery);
 - 2) krótkoterminowych badań głównego efektu klinicznego oraz
 - 3) badań innych właściwości farmakodynamicznych niezwiązanych z pożądanym efektem klinicznym.
- Ponieważ ilościowe powiązania tych skutków farmakologicznych z dawką lub stężeniem produktu leczniczego i jego metabolitów w osoczu są głównym celem badania, informacje farmakodynamiczne są przeważnie zbierane w badaniach dawka-odpowiedź lub łącznie z informacjami z badań farmakokinetycznych (stężenie-odpowiedź lub farmakokinetyka/farmakodynamika). Zależności pomiędzy właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi, które zostały uzyskane z badań niekontrolowanych, przeważnie podlegają ocenie z zastosowaniem modelu przeznaczanego do przyszłych badań dawka-odpowiedź lub w niektórych przypadkach są zastosowane do interpretacji skutków różnic w stężeniu w danej populacji.
- Badania dotyczące dawkowania, właściwości farmakodynamicznych lub powiązań między farmakokinetyką a farmakodynamiką mogą być prowadzone z udziałem zdrowych osób lub pacjentów, a także mogą być włączone w badania służące ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w danym wskazaniu. Badania nad dawkowaniem, właściwościami farmakodynamicznymi lub powiązaniem między farmakokinetyką a farmakodynamiką prowadzone z udziałem zdrowych osób umieszcza się w części 5.3.4.1, natomiast badania te przeprowadzone z udziałem pacjentów umieszcza się w części 5.3.4.2.
- W niektórych przypadkach krótkoterminowe badania właściwości farmakodynamicznych, badania nad dawkowaniem lub informacje o powiązaniach farmakodynamiki z farmakokinetyką prowadzone z udziałem pacjentów mogą dostarczyć danych, które wymagają oceny skuteczności, ponieważ wykazują niewielki, ale pozytywny wpływ na inne wskaźniki kliniczne takie, jak ciśnienie krwi lub skuteczność w ogólnej ocenie klinicznej, jak znoszenie bólu. Podobnie badania farmakodynamiczne mogą zawierać informacje istotne dla bezpieczeństwa. Jeżeli te badania są częścią badań skuteczności lub bezpieczeństwa, muszą być zawarte w części 5.3.5, a nie w części 5.3.4.
- 5.3.4.1. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych i PK/PD u zdrowych osób
W tej części należy zamieścić badania farmakodynamiki lub farmakodynamiki i farmakokinetyki, niemające na celu badania właściwości leczniczych.
- 5.3.4.2. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych i PK/PD z udziałem pacjentów
W tej części należy zamieścić sprawozdania z badań farmakodynamiki lub zależności farmakodynamiki i farmakokinetyki z udziałem pacjentów.
- 5.3.5. Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa
Ta część zawiera sprawozdania z wszystkich badań klinicznych skuteczności lub bezpieczeństwa prowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego przez sponsora lub wnioskodawcę, z uwzględnieniem wszystkich zakończonych i wszystkich prowadzonych badań, z zastosowaniem produktu leczniczego we wskazaniach wnioskowanych i niewnioskowanych. Szczegółowość sprawozdań powinna odpowiadać randze badania i jego roli w składanym wniosku. ICH E3 opisuje zawartość pełnego sprawozdania z badania dostarczającego dowodów zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo. Niektóre badania mogą być opisane w postaci skróconych sprawozdań (patrz: ICH E3 oraz wytyczne dla poszczególnych regionów).

W części 5.3.5 badania porządkuje się według projektu (kontrolowane, niekontrolowane), a w ramach badań kontrolowanych według rodzajów kontroli. W ramach każdej części badania powinny być klasyfikowane według sprawozdań: pełne lub skrócone (ICH E3), z przedstawieniem w pierwszej kolejności sprawozdań pełnych. Opublikowane sprawozdania z ograniczonymi lub niepełnymi danymi, uzyskane przez sponsora, należy zamieścić na końcu tej części.

Jeżeli wniosek obejmuje wiele wskazań terapeutycznych, sprawozdania powinny być uporządkowane w osobnej dla każdego wskazania części 5.3.5. Jeżeli w tych przypadkach badanie skuteczności odnosi się do tylko jednego wskazania zawartego we wniosku, sprawozdanie z badania należy zamieścić w odpowiedniej części 5.3.5; jeżeli badanie odnosi się do wielu wskazań ujętych we wniosku, sprawozdanie należy zamieścić w głównej części 5 wraz z odnośnikami do innych części 5.3.5 (np. części 5.3.5A, 5.3.5B).

5.3.5.1. Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych odpowiednich dla wnioskowanego wskazania

Sprawozdania z kontrolowanych badań klinicznych należy uszeregować w zależności od typu kontroli:

- grupa kontrolna otrzymująca placebo (może zawierać grupy kontrolne z porównawczym produktem leczniczym lub z innymi dawkami),
- grupa kontrolna bez leczenia,
- grupa kontrolna w systemie dawka-odpowiedź (bez placebo),
- grupa kontrolna z innym leczeniem (bez placebo),
- grupa kontrolna z innym leczeniem w innym badaniu (zewnętrzna, historyczna).

W ramach każdego typu kontroli, jeżeli dotyczy ona badań z oceną skuteczności produktu leczniczego, badania należy uszeregować według czasu trwania. Badania wykonane w innym wskazaniu niż ujęte we wniosku, ale mogące wspomóc dokumentację wskazania wnioskowanego, należy zamieścić w części 5.3.5.1.

Jeżeli badania farmakodynamiki potwierdzają skuteczność, należy je zamieścić w części 5.3.5.1. Kolejność przeprowadzenia tych badań nie musi być uwzględniona w ich prezentacji. Dlatego badania kontrolowane z zastosowaniem placebo, niezależnie od tego, czy wykonano je wcześniej czy później, należy zamieścić w części 5.3.5.1. Kontrolowane badania bezpieczeństwa, w tym badania prowadzone w warunkach, które nie są przedmiotem wniosku, należy zamieścić również w części 5.3.5.1.

5.3.5.2. Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych

Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych, takie jak sprawozdania z otwartych badań nad bezpieczeństwem, należy zamieścić w części 5.3.5.2. Część ta obejmuje badania w warunkach niebędących przedmiotem wniosku o dopuszczenie do obrotu.

5.3.5.3. Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania

Wiele klinicznych opracowań zawartych w dokumentacji może stanowić analizę danych zebranych z więcej niż jednego badania klinicznego. Zasadniczo wyniki takiej analizy powinny być podsumowane w podsumowaniach klinicznych, aczkolwiek szczegółowy opis i przedstawienie wyników tych analiz ma zasadnicze znaczenie dla ich interpretacji. Jeżeli szczególnie analizy są zbyt obszerne, aby je zamieścić w podsumowaniu, należy zamieścić je w osobnym sprawozdaniu. Tego typu sprawozdania zamieszcza się w części 5.3.5.3.

Sprawozdania, które powinny być umieszczone w tej części, są na przykład sprawozdanie z formalnej metaanalizy lub poszerzona badawcza analiza skuteczności w celu ustalenia zakresu działania u wszystkich pacjentów lub w szczególnych populacjach; sprawozdanie z połączonej analizy bezpieczeństwa, które ocenia takie czynniki jak właściwość bazy danych bezpieczeństwa, ocenia wskaźniki zdarzeń i bezpieczeństwo z uwzględnieniem takich zmiennych, jak: dawka, dane demograficzne i jednocześnie stosowane produkty lecznicze. Sprawozdania dotyczące szczegółowej analizy pomostowania, włącznie z formalnymi badaniami pomostowymi, inne istotne klinicznie badania oraz inne odnośne informacje takie jak dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki, należy zamieścić w tej części, jeżeli analizy są zbyt obszerne, aby włączyć je do podsumowania klinicznego.

5.3.5.4. Sprawozdania z innych badań klinicznych

Ta część może zawierać:

- sprawozdania z doraźnych analiz badań dotyczących wnioskowanego wskazania,
- sprawozdania z kontrolowanych badań bezpieczeństwa niezamieszczone nigdzie indziej,

- sprawozdania z badań kontrolowanych i niekontrolowanych niepowiązane z wnioskowanym wskazaniem,
- opublikowane sprawozdania z doświadczeń klinicznych, z zastosowaniem produktu leczniczego, które nie zostały umieszczone w części 5.3.5.1; jeżeli doniesienie z piśmiennictwa jest istotne dla wykazania i uzasadnienia skuteczności, umieszcza się je w części 5.3.5.1,
- sprawozdania z badań nieukończonych (w trakcie).

5.3.6. Sprawozdania z doświadczeń zdobytych po wprowadzeniu do obrotu

Sprawozdania podsumowujące doświadczenie rynkowe, obejmujące wszystkie znaczące obserwacje dotyczące bezpieczeństwa dla produktów leczniczych będących w obrocie, powinny być zamieszczone w części 5.3.6.

5.3.7. Formularze opisu przypadków i wykazy poszczególnych pacjentów

Formularze opisu przypadków i wykazy poszczególnych pacjentów, opisane jako załączniki 16.3 i 16.4 w wytycznych ICH dotyczących sprawozdań z badań klinicznych, należy w przypadku ich składania zamieścić w tej części, w tej samej kolejności co sprawozdania z badań klinicznych.

5.4. Piśmiennictwo

W tej części należy zamieścić kopie przywoływanych dokumentów, w tym ważne opublikowane artykuły, protokoły oficjalnych spotkań lub inne wytyczne czy zawiadomienia. Dotyczy to również kopii wszystkich odnośników przytoczonych w przeglądzie klinicznym i kopii istotnych publikacji przytoczonych w podsumowaniu klinicznym lub w indywidualnych sprawozdaniach, które były zamieszczone w części 5.3. Należy zamieszczać tylko jedną kopię każdej publikacji. Kopie odnośnych publikacji, nieuwzględnione w tej części, należy udostępnić niezwłocznie na żądanie organów rejestracyjnych.

Tabela 5.1. Wykaz badań klinicznych

Typ badania	Identyfikator badania	Lokalizacja sprawozdania z badania	Cele badania	Projekt badania i typ kontroli	Produkty badane; dawkowanie; droga podania	Liczba uczestników badania	Zdrowi uczestnicy lub rozpoznanie u pacjentów	Czas trwania leczenia	Status badania; typ sprawozdania
BA	001	Tom 3, cz. 1.1 str. 183	Bezwzględna BA iv a tabletki	Skrzyżowane	Tabletka; 50 mg, dawka pojedyncza; doustnie; 10 mg iv	20	Zdrowi uczestnicy	Pojedyncza dawka	Kompletne; skrócone
BE	002	Tom 4, cz. 1.2 str. 254	Porównanie postaci produktu leczniczego zastosowanego w badaniu klinicznym z postacią przeznaczoną do wprowadzenia do obrotu	Skrzyżowane	Dwie postaci tabletek; 50 mg, doustnie	32	Zdrowi uczestnicy	Pojedyncza dawka	Kompletne; skrócone
PK	1010	Tom 6, cz. 3.3 str. 29	Określić PK	Skrzyżowane	Tabletka; 50 mg, pojedyncza dawka, doustnie	50	Niewydolność nerek	Pojedyncza dawka	Kompletne; pełne

PD	020	Tom 6, cz. 4.2 str. 147	Badanie pomostowe między regionami	Randomizowane, kontrolowane placebo	Tabletka; 50 mg, dawka wielokrotna; doustnie, co 8 godz.	24 (12 produkt leczniczy; 12 placebo)	Pacjenci z nadciśnieniem pierwotnym	2 tygodnie	W trakcie; przejściowe
Skuteczność	035	Tom 10, Cz. 5.1 str. 1286	Długoterminowe; Skuteczność i bezpieczeństwo; Analiza farmakokinetyki populacyjnej	Randomizowane, kontrolowane aktywną grupą kontrolną	Tabletka; 50 mg, doustnie, co 8 godz.	300(152 produkt leczniczy badany; 148 aktywna grupa kontrolna)	Pacjenci z nadciśnieniem pierwotnym	48 tygodni	Kompletne; pełne

Aneks do modułu 5

(nowelizacja - czerwiec 2004 r.)

Wykaz piśmiennictwa do wytycznych klinicznych

Pozycje bibliograficzne dotyczące wytycznych w zakresie jakości podane są, aby ułatwić wnioskodawcom skompletowanie chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej części wniosku. Podczas przygotowywania każdej z części dokumentacji wnioskodawcy muszą jednak dopilnować, aby uwzględnione zostały wszelkie ważne przepisy prawne i wytyczne.

Przywołane poniżej wytyczne są dostępne na stronie EMEA <http://www.emea.eu.int> lub w Tomie 3 B i C "Rules Governing medicinal products in the UE" - Eudralex, dostępnych na stronie Komisji Europejskiej http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm.

Pomimo regularnej aktualizacji załącznika, wnioskodawcy powinni sprawdzić stronę EMEA w celu uzyskania najnowszych wersji lub uzupełnień poniższych wytycznych.

Ogólna skuteczność

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on the structure and content of clinical study report	CPMP/ICH/137/95 (ICH E3)
Note for Guidance on good clinical practice	CPMP/ICH/135/95 (ICH E6)
Explanatory Note and Comments to CPMP/ICH/135/95	CPMP/768/97
Note for Guidance on general considerations for clinical trials	CPMP/ICH/291/95 (ICH E8)
Note for Guidance on statistical principles for clinical trials	CPMP/ICH/363/96 (ICH E9)
Note for Guidance on choice of control group for clinical trials	CPMP/ICH/364/96 (ICH E10)
Note for Guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents	CPMP/EWP/239/95

Note for Guidance on fixed combination medicinal products	CPMP/EWP/240/95
Points to consider on switching between superiority and non-inferiority	CPMP/EWP/482/99
Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2 one pivotal study	CPMP/EWP/2330/99
Points to consider on Missing data	CPMP/EWP/1776/99
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for long-term use	Eudralex tom. 3C
Note for Guidance on clinical investigation of chiral active substances	Eudralex tom 3C
Note for Guidance on co-ordinating investigator signature of clinical study report	CPMP/EWP/2747/00
Points to Consider on multiplicity issues in clinical trials	CPMP/EWP/908/99
Revised Points to consider on adjustment for baseline covariates	CPMP/EWP/2863/99
Points to Consider on the Clinical Requirements of modified release products submitted as a line extension of an existing Marketing Authorisation	CPMP/EWP/1875/03*
Note for Guidance on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - annex on non-clinical and clinical issues	CPMP/3097/02*

Bezpieczeństwo kliniczne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety	CPMP/ICH/375/95 (ICH E1A)
Note for Guidance on Good clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting	CPMP/ICH/377/95 (ICH E2A)
Note for Guidance on clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports	CPMP/ICH/287/95 (ICH E2B[M])
Note for Guidance on clinical safety data management: periodic safety update reports for marketed drugs	CPMP/ICH/288/95
Addendum - Clinical safety data management: periodic safety update reports for marketed drugs (E2C)	CPMP/ICH/774/03

Note for Guidance on recommendations on electronic transmission of individual case safety reports message specification	CPMP/ICH/285/95 (ICH M2[M])
Note for Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals	CPMP/ICH/286/95 (ICH M3 [M])
Note for Guidance on medicines intended for long-term treatment of non-life threatening conditions	Eudralex tom 3C
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for long-term use	Eudralex tom 3C
ICH -Post-Approval Safety data management: Note for Guidance on definitions and standards for expedited reporting (E2D)	CPMP/ICH/3945/03*

Farmakologia kliniczna

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on pharmacokinetic studies in man.	Eudralex Vol. 3C
Note for Guidance on dose response information to support drug registration	CPMP/ICH/378/95 (ICH E4)
Note for Guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data	CPMP/ICH/289/95 (ICH E5)
Note for Guidance on the investigation of drug interactions	CPMP/EWP/560/95
Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: section II (pharmacokinetic and clinical evaluation)	CPMP/EWP/280/96
Note for Guidance on the investigation of bio-availability and bioequivalence	CPMP/EWP/QWP/1401/98

Populacje szczególne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on studies in support of special populations: geriatrics	CPMP/ICH/379/95 (ICH E7)
Note for Guidance on Clinical Investigation of medicinal products in the paediatric population	CPMP/ICH/2711/99 (ICH E11)

Ośrodkowy układ nerwowy

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia	CPMP/EWP/559/95
Appendix to the Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia - methodology of clinical trials concerning the development of depot preparations of approved medicinal products in schizophrenia	CPMP/EWP/49/01
Note for Guidance on clinical investigation of hypnotic medicinal products	Eudralex vol. 3C
Note for Guidance on clinical investigation of medical products in the treatment of generalised anxiety disorder, panic disorder and obsessive - compulsive disorder	Eudralex vol. 3C
Note for Guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease	CPMP/EWP/553/95
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease	CPMP/EWP/563/95
Note for Guidance on Clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders	CPMP/EWP/566/98 rev. 1
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis	CPMP/EWP/565/98
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for bipolar disorder	CPMP/EWP/567/98
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis	CPMP/EWP/561/98
Note for Guidance on Clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression	CPMP/EWP/518/97 rev. 1
Revised Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain	CPMP/EWP/612/00 rev. 1
Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the treatment of migraine	CPMP/EWP/788/01*

Układ sercowo-naczyniowy

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension	CPMP/EWP/238/95 rev. 1
Note for Guidance on antiarrhythmics	CPMP/EWP/237/95
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease	CPMP/EWP/563/98
Note for Guidance on Clinical investigation of medicinal products in the treatment of cardiac failure	CPMP/EWP/235/95 rev.1
Note for Guidance on the clinical investigation of anti-anginal medicinal products in stable angina pectoris	CPMP/EWP/234/95
Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic peripheral arterial occlusive disease	CPMP/EWP/714/98
Points to consider on clinical investigation of new medicinal products for the treatment of acute coronary syndrome (ACS) without persistent ST-segment elevation	CPMP/EWP/570/98
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of intra- and post-operative venous thromboembolic risk	CPMP/EWP/707/98
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the treatment of acute stroke	CPMP/EWP/560/98
Note for Guidance on Clinical investigation of medicinal products for the treatment of peripheral arterial occlusive disease	CPMP/EWP/714/98 rev. 1
Points to consider on the Clinical development of fibrinolytic medicinal products in the treatment of patients with ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI)	CPMP/EWP/967/01 *

Hematologia/onkologia

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on Clinical trials with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy	CPMP/EWP/555/95
Points to consider on endpoints in clinical studies with haematopoietic	CPMP/EWP/197/99

growth factors for mobilisation of stem cells	
Note for Guidance on Evaluation of Anticancer medicinal products in man	CPMP/EWP/205/95 rev. 2*
Note for Guidance on Evaluation of Anticancer medicinal products in man - Addendum on Paediatric oncology	CPMP/EWP/569/02*

Produkty krwiopochodne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on the clinical investigation of human plasma derived Factor VIII and IX products	CPMP/BPWG/198/95 Rev. 1
Note for Guidance on the clinical investigation of recombinant Factor VIII and IX products	CPMP/BPWG/1561/99
Core SPC for human albumin	CPMP/PHWWP/BPWG/2231/99
Core SPC for human anti-D immunoglobulin for intravenous and/or intramuscular use	CPMP/BPWG/574/99
Note for Guidance on the clinical investigation of human normal Immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)	CPMP/BPWG/388/95 Rev. 1
Note for Guidance on the clinical investigation of human anti-D immunoglobulin for intravenous and/or intramuscular use	CPMP/BPWG/575/99
Note for Guidance on the clinical investigation of plasma derived antithrombin products	CPMP/BPWG/2220/99
Note for Guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use	CPMP/BPWG/283/00
Core SPC for human normal immunoglobulin (IVIg) for intravenous administration	CPMP/BPWG/859/95 Rev. 1
Core SPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use	CPMP/BPWG/282/00
Core SPC for human plasma derived and recombinant coagulation Factor VIII products	CPMP/BPWG/1619/99
Core SPC for human plasma derived and recombinant coagulation Factor IX products	CPMP/BPWG/1625/99

Core SPC for Human Plasma derived antithrombin	CPMP/BPWG/3226/99
Core SPC for human tick-borne encephalitis immunoglobulin for intramuscular use	CPMP/BPWG/3732/02*
Core SPC for human tetanus immunoglobulin for intramuscular use	CPMP/BPWG/3730/02*
Core SPC for human rabies immunoglobulin for intramuscular use	CPMP/BPWG/3728/02*

Środki przeciwwzakężne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on clinical evaluation of new vaccines	CPMP/EWP/463/97
Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products indicated for treatment of bacterial infections	CPMP/558/95 Rev. 1*
Note for Guidance on pharmacodynamic section of the SPC for anti-bacterial medicinal products	CPMP/EWP/520/96
Points to consider in the assessment of anti-HIV medicinal products	CPMP/602/95 - Rev. 3
Note for Guidance on the clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection	CPMP/EWP/633/02
Points to consider on wording of helicobacter pylori eradication therapy in selected SPC sections	CPMP/EWP/863/98
Points to consider on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products	CPMP/EWP/2655/99
Note for Guidance on Development of vaccinia based vaccines against smallpox	CPMP/1100/02
Points to consider on the clinical evaluation of new agents for invasive fungal infections	CPMP/EWP/1343/01
Guideline on Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation Application	CPMP/VEG/4717/03*

Endokrynologia

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on postmenopausal osteoporosis in women	CPMP/EWP/552/95 Rev. 1
Note for Guidance on clinical investigation of drug used for weight control	CPMP/EWP/281/96
Note for Guidance on clinical investigation of steroid contraceptives in women	CPMP/EWP/519/98
Points to consider on hormone replacement therapy	CPMP/EWP/021/97
Note for Guidance on Clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus	CPMP/EWP/1080/00

Układ oddechowy

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome	CPMP/EWP/504/97
Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	CPMP/EWP/562/98
Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma	CPMP/EWP/2922/01
Points to consider on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP).	CPMP/EWP/4151/00*

Reumatologia

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Medicinal Products (non-steroidal anti-inflammatory compounds) for the treatment of chronic disorders	Eudrallex vol. 3C
Points to consider on clinical investigation [of medicinal] products used in the treatment of osteoarthritis	CPMP/EWP/784/97

Points to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Product other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis	CPMP/EWP/556/95 rev. 1*
---	-------------------------

Inne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the management of Crohn's disease	CPMP/EWP/2284/99
Clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin	Eudralex Vol. 3C
Points to consider on the Evaluation of diagnostic agents	CPMP/EWP/1119/98
Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence	CPMP/EWP/18/01
Points to consider on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome	CPMP/EWP/785/97

Informacja o produktach leczniczych

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Summary of product characteristics for benzodiazepines as anxiolytics or hypnotics	Eudralex vol. 3B
Summary of products characteristics of angiotensin converting enzyme inhibitors	Eudralex vol. 3B
User leaflet on oral contraceptives	Eudralex vol. 3B
Summary of product characteristics for antimicrobial medicinal products	Eudralex vol. 3B
Summary of product characteristics for antibacterial medicinal products	Eudralex vol. 3B

* Nowe wytyczne.

Spis dodatkowej dokumentacji do Wspólnego Dokumentu Technicznego (CDT)

Dodatkowe dane dołączane do wniosku

1.	Inna sól, ester, kompleks, pochodna z tą samą częścią terapeutycznie czynną cząsteczki	Dowód braku zmian farmakokinetyki części terapeutycznie czynnej cząsteczki, farmakodynamiki lub toksyczności, co mogłoby zmienić profil bezpieczeństwa lub skuteczności (w przeciwnym razie cząsteczka jest uważana za nową substancję czynną)
2.	Inna droga podania lub postać farmaceutyczna (w przypadku podania parenteralnego należy rozróżnić podanie dotętnicze, dożylnie, domięśniowe, podskórne i inne drogi podania) 1) nowa droga podania; 2) nowa postać farmaceutyczna, o niemodyfikowanym uwalnianiu oraz o modyfikowanym uwalnianiu, przy tej samej drodze podania	Dane kliniczne (skuteczności i bezpieczeństwa), farmakokinetyczne i przedkliniczne (np. tolerancja miejscowa), jeżeli jest to uzasadnione
3.	Inna moc, ale te same: droga podania, postać farmaceutyczna, dawkowanie	Dane dotyczące dostępności biologicznej (patrz wytyczna)
4.	Produkty lecznicze wykazujące naddostępność biologiczną: ten sam schemat dawkowania, lecz zmniejszone dawki celem uzyskania tego samego stężenia w osoczu lub w krwi w czasie.	Badania dostępności biologicznej mogą być wystarczające (patrz pkt 5 wytycznej dotyczącej biorównoważności)
5.	Substancje czynne występujące łącznie w nowej proporcji lub innych schematach dawkowania lub gdy jednej lub więcej substancji dotyczy zmodyfikowane uwalnianie	Badania kliniczne porównujące istniejącą lub nową proporcję substancji czynnych lub schemat dawkowania, łącznie z badaniami dostępności biologicznej

Sposób przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych z użyciem formatu wspólnego dokumentu technicznego (CTD)

1. Zakres regulacji

Niniejsza regulacja nie pokrywa zakresem zestawienia dokumentacji przeznaczonej do wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych roślinnych (określonych w art. 10 ust. 7, dotyczących dokumentacji, o której mowa w art. 10 ust. 2a i 2b, art. 15, art. 16, art. 20, art. 21, art. 23a ust. 3 i 4 ani art. 31 ust. 2 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne). Przepisy dotyczące modułów 2.3 i 3 mogą jednakże dotyczyć także wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych roślinnych określonych w art. 10, 15 i 16 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

2. Dokumentacja wymagana dla wniosku o dopuszczenie do obrotu tradycyjnego produktu leczniczego roślinnego

Poniższe tabele opisują strukturę CTD, dokumentacji wymaganej dla wniosku o dopuszczenie do obrotu tradycyjnego produktu leczniczego roślinnego i dostarczają dodatkowych wskazówek do tego, co jest zawarte w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

Do celów niniejszej regulacji przyjęto w tabelach określenie "Ma zastosowanie", oznaczające, że w wymienionej części dokumentacji powinny być stosowane przepisy takie same jak stosowane do produktów leczniczych roślinnych, które podlegają dopuszczeniu do obrotu w oparciu o art. 10, 15, 16 ustawy z dnia 6 września 2001 r. -Prawo farmaceutyczne, dla których format dokumentacji został określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

Moduł 1: Dane administracyjne

1.0. Pismo przewodnie	Ma zastosowanie
1.1. Szczegółowy spis treści	Ma zastosowanie
1.2. Formularz wniosku	Ma zastosowanie
1.3. Druki informacyjne	Ma zastosowanie
1.3.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), oznakowanie opakowania i ulotka	Ma zastosowanie
1.3.2. Projekt graficzny opakowania	Ma zastosowanie
1.3.3. Próbką oznakowania opakowania	Ma zastosowanie
1.3.4. Raport z badania czytelności ulotki (konsultacja z docelowymi grupami pacjentów)	Ma zastosowanie
1.3.5. Druki informacyjne już zatwierdzone przez państwa członkowskie	Ma zastosowanie
1.3.6. Zapis w systemie Braille'a	Ma zastosowanie*
1.4. Informacje dotyczące ekspertów	
1.4.1. Informacje dotyczące eksperta z zakresu jakości	Ma zastosowanie (powinna być podpisana przez eksperta odpowiedzialnego za informację w module 2.3.)
1.4.2. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych nieklinicznych	Ma zastosowanie (powinna być podpisana przez eksperta odpowiedzialnego za informację w module 2.4.)
1.4.3. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych klinicznych	Ma zastosowanie (powinna być podpisana przez eksperta odpowiedzialnego za informację w module 2.5.)
1.5. Szczegółowe wymagania dla różnych typów wniosków	W tym punkcie niezbędne jest dostarczenie krótkiego

	oświadczenia na temat tego, dlaczego produkt spełnia wymagania tradycyjnego stosowania, szczególnie dotyczące dowodów długotrwałego stosowania produktu
1.6. Ocena ryzyka dla środowiska	Nie jest wymagana zgodnie z wytyczną "Guideline on the environmental risk assessment of medicinal product for human use" (EMA/CHMP/SPW/4447/00)
1.7. Informacja dotycząca rynku sierocego	Nie ma zastosowania
Wyłączenia	
1.8. Informacje dotyczące monitorowania bezpieczeństwa produktu leczniczego	Nie ma zastosowania
1.9. Informacja dotycząca badań klinicznych	Nie ma zastosowania

Moduł 2: Podsumowania zawarte w CTD

2.1. Spis treści CTD (moduły 2-5)	Ma zastosowanie
2.2. Wprowadzenie	Ma zastosowanie
2.3. Ogólne podsumowanie jakości -wprowadzenie 2.3.S. Ogólne podsumowanie jakości -substancja czynna 2.3.P. Ogólne podsumowanie jakości -produkt leczniczy 2.3.A. Ogólne podsumowanie jakości -załączniki 2.3.R. Ogólne podsumowanie jakości -informacje regionalne	Dla substancji i preparatów roślinnych powinny być dołączone opisy wymagań dla produktu i substancji związanych z produktem i podsumowania ich ogólnych właściwości, charakterystyczne cechy i dane je charakteryzujące, jak opisano w S.3.1. Ogólne podsumowanie jakości (QOS) powinno podsumować dane na temat możliwych zanieczyszczeń przez mikroorganizmy, produkty mikroorganizmów, pestycydy, metale toksyczne, zanieczyszczenia radioaktywne, fumiganty itp.
2.4. Przegląd niekliniczny	Dla tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych w module 2.4., jak podano w art. 16c ust. 1 lit. d dyrektywy 2001/83/WE, wymaga się, co następuje: przegląd bibliograficzny danych na temat bezpieczeństwa wraz z raportem eksperta, i jeżeli jest to wymagane przez kompetentne władze, na żądanie Prezesa, dane niezbędne do oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego; Zaleca się, aby raport eksperta na temat danych o bezpieczeństwie uwzględniał format uzgodniony dla przeglądów nieklinicznych w CTD. Lista odpowiednich referencji do danych nieklinicznych powinna zostać załączona na końcu modułu 2.4.
2.5. Przegląd kliniczny	Wniosek, nazwany w art. 20a ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne o dopuszczenie do obrotu tradycyjnego produktu leczniczego roślinnego, powinien zawierać, według pkt 6, dane z piśmiennictwa, w tym naukowego, lub opinie ekspertów stwierdzające, że roślinny produkt leczniczy lub produkt odpowiadający był stosowany w celach leczniczych przez okres co najmniej 30 lat poprzedzających datę złożenia wniosku, w tym co najmniej 15 lat w państwie członkowskim Unii Europejskiej. Dla tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych, w module 2.5., wymaga się dowodów bibliograficznych lub eksperta świadczących, że produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku lub produkt odpowiadający był stosowany w celach leczniczych przez okres co najmniej 30 lat poprzedzających datę złożenia wniosku, w tym co najmniej 15 lat w państwie członkowskim Unii Europejskiej. Ponadto, w tej części powinno zostać omówione, czy działania farmakologiczne i skuteczność produktu leczniczego są odpowiednie dla tradycyjnego stosowania, oraz przedstawione informacje na temat bezpieczeństwa stosowania

<p>2.6. Streszczenie danych nieklinicznych</p> <p>2.6.1. Wstęp</p> <p>2.6.2. Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tekstowej</p> <p>2.6.3. Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tabel</p> <p>2.6.4. Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tekstowej</p> <p>2.6.5. Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tabel</p> <p>2.6.6. Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tekstowej</p> <p>2.6.7. Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tabel</p>	<p>W module 2 powinny być przedstawione podsumowania niekliniczne i kliniczne.</p> <p>Dla dobrze znanych substancji zestawienia tabelaryczne mogą nie być niezbędne, ale w takich przypadkach jest wymagane należyte uzasadnienie niedostarczenia tych podsumowań</p>
<p>2.7. Podsumowania kliniczne</p> <p>2.7.1. Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych</p> <p>2.7.2. Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych</p> <p>2.7.3. Podsumowanie skuteczności klinicznej</p> <p>2.7.4. Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego</p> <p>2.7.5. Piśmiennictwo</p> <p>2.7.6. Podsumowanie wyników poszczególnych badań</p>	<p>W module 2 powinny być przedstawione podsumowania niekliniczne i kliniczne. Dla dobrze znanych substancji zestawienia tabelaryczne mogą nie być niezbędne, ale w takich przypadkach jest wymagane należyte uzasadnienie niedostarczenia tych podsumowań</p>

Moduł 3: Jakość

3.1. Spis treści modułu 3	Ma zastosowanie
3.2. Dane zasadnicze	Ma zastosowanie
3.2.S. Substancja czynna (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.1. Informacje ogólne (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.1.1. Nazewnictwo (nazwa, wytwórca)	<p>Powinny zostać dostarczone informacje na temat substancji roślinnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - binominalna nazwa naukowa rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor) oraz chemotyp (jeżeli dotyczy) - części roślin - definicja substancji roślinnej - inne nazwy (synonimy w innych farmakopeach) - kod laboratoryjny <p>Informacja na temat nomenklatury przetworu roślinnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - binominalna nazwa naukowa rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana, autor) i chemotyp (jeżeli dotyczy) - części roślin - definicja przetworu roślinnego - stosunek ilości użytej substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (Drug Extract Ratio - DER) - rozpuszczalnik(i) ekstrakcyjny (e) - inne nazwy (synonimy w innych farmakopeach) - kod laboratoryjny - możliwe dodatki substancji pomocniczych (np. środków konserwujących, nośników)
3.2.S.1.2. Struktura (nazwa, wytwórca)	<p>Jeżeli ma to zastosowanie, powinny zostać dostarczone następujące informacje o substancji roślinnej (substancjach roślinnych) i przetworze roślinnym (przetworach roślinnych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - postać fizyczna - opis składników o znanej aktywności terapeutycznej lub markerów (wzór chemiczny, względna masa cząsteczkowa, wzór strukturalny obejmujący stereochemię względną i bezwzględną, jego wzór chemiczny i masę cząsteczkową) - inny składnik (składniki)
3.2.S.1.3. Właściwości ogólne (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie

3.2.S.2. Wytwarzanie (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.2.1. Wytwórcy (nazwa, wytwórca)	Dla substancji roślinnych Jeżeli ma to zastosowanie, powinny być dostarczone nazwa, adres i zakres odpowiedzialności każdego dostawcy, z włączeniem dostawców kontraktowych, i każde proponowane miejsce wytwarzania lub zakład biorący udział w wytwarzaniu, zbiorze i badaniu substancji roślinnej Dla przetworów roślinnych Jeżeli ma to zastosowanie, powinny być dostarczone nazwa, adres i zakres odpowiedzialności każdego dostawcy, z włączeniem dostawców kontraktowych, i każde proponowane miejsce wytwarzania lub zakład biorący udział w wytwarzaniu i badaniu substancji roślinnej
3.2.S.2.2. Opis procesu wytwarzania i jego kontroli (nazwa, wytwórca)	Dla substancji roślinnych Powinny zostać dostarczone informacje odpowiednio opisujące wytwarzanie roślin i zbiorów roślin, obejmujące: - rejon geograficzny pochodzenia rośliny leczniczej - warunki uprawy, zbioru, suszenia i przechowywania - wielkość serii Dla przetworów roślinnych Powinny zostać dostarczone informacje odpowiednio opisujące proces wytwórczy przetworów, jak następuje, z włączeniem danych o substancji roślinnej podanych powyżej: - opis procesu (w tym schemat blokowy) - rozpuszczalniki, odczynniki - etapy oczyszczania - sposób standaryzacji - wielkość serii
3.2.S.2.3. Kontrola materiałów (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.2.4. Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.2.5. Walidacja i ocena procesu (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.2.6. Badania rozwojowe procesu wytwarzania (nazwa, wytwórca)	Powinno zostać zamieszczone krótkie podsumowanie opisujące rozwój substancji roślinnych i przetworów roślinnych, biorące pod uwagę proponowaną drogę podania i sposób stosowania. Jeżeli ma to zastosowanie, powinny zostać przedyskutowane wyniki badań porównawczych składu fitochemicznego substancji roślinnych i przetworów roślinnych, o ile w dokumentacji (3.2.S.1.) jest stosowane uzasadnienie danymi bibliograficznymi dla substancji i dla przetworów
3.2.S.3. Charakterystyka (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.3.1. Opis struktury i innych cech charakterystycznych (nazwa, wytwórca)	Dla substancji roślinnych Jeżeli jest to niezbędne, powinny zostać dostarczone informacje na temat botanicznych, makroskopowych, mikroskopowych, fitochemicznych charakterystyk i aktywności biologicznej Dla przetworów roślinnych Jeżeli jest to niezbędne, powinny zostać dostarczone informacje o charakterystykach fito- i fizykochemicznych i aktywności biologicznej
3.2.S.3.2. Zanieczyszczenia (nazwa, wytwórca)	Dla substancji roślinnych Powinny zostać przedyskutowane zanieczyszczenia pochodzące z wytwarzania substancji roślinnej i jej obróbki po zbiorze, takie jak pozostałości pestycydów i fumigantów, metale toksyczne, mykotoksyny, zanieczyszczenia radioaktywne i mikrobiologiczne, a także potencjalne domieszki Dla przetworów roślinnych Powinny zostać przedyskutowane zanieczyszczenia

	pochodzące z wytwarzania substancji roślinnej i jej obróbki po zbiorze, takie jak pozostałości pestycydów i fumigantów, metale toksyczne, mykotoksyny, zanieczyszczenia radioaktywne i mikrobiologiczne, a także potencjalne domieszki (pozostałości rozpuszczalników)
3.2.S.4. Kontrola substancji czynnej (nazwa, wytwórca)	Powinny zostać dostarczone dane dla substancji roślinnych i przetworów roślinnych.
3.2.S.4.1. Specyfikacja (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.4.2. Metody analityczne (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.4.4. Badania serii (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.4.5. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.5. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.6. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.7. Trwałość (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.7.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.7.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia i zobowiązanie dotyczące trwałości (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.7.3. Dane na temat trwałości (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.P. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.1. Opis i skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.2. Badania rozwojowe nad produktem leczniczym (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.2.1. Skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.2.1.1. Substancja czynna (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.2.1.2. Substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.2.2. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.2.2.1. Badania rozwojowe dotyczące składu i postaci farmaceutycznej (nazwa, postać farmaceutyczna)	Dla produktu leczniczego roślinnego Powinno być dostarczone krótkie podsumowanie opisujące rozwój farmaceutyczny produktu leczniczego roślinnego, uwzględniające proponowaną drogę podania i sposób stosowania. Jeżeli jest to stosowne, powinny zostać przedyskutowane wyniki porównawcze składu fitochemicznego produktów użytych do uzasadnienia danych bibliograficznych i produktu opisanego w części 3.1.
3.2.P.2.2.2. Nadmiary (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.2.2.3. Właściwości fizykochemiczne i biologiczne (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.2.3. Badania rozwojowe dotyczące procesu	Ma zastosowanie

wytwarzania (nazwa, postać farmaceutyczna)	
3.2.P.2.4. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.2.5. Charakterystyka mikrobiologiczna (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.2.6. Zgodność (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.3. Wytwarzanie (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.3.1. Wytwórcy (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.3.2. Skład serii (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.3.3. Opis procesu wytwarzania i jego kontroli (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.3.4. Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.3.5. Walidacja i ocena procesu (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.4. Kontrola substancji pomocniczych (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.4.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.4.2. Metody analityczne (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.4.4. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.4.5. Substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.4.6. Nowe substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.5. Kontrola produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.5.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.5.2. Metody analityczne (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.5.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.5.4. Badania serii (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.5.5. Charakterystyka zanieczyszczeń (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.6. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.7. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.8. Trwałość (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie

3.2.P.8.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.8.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zobowiązanie dotyczące trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.8.3. Dane na temat trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.A. Załączniki	Ma zastosowanie
3.2.A.1. Pomieszczenia i wyposażenie produkcyjne (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.A.2. Ocena bezpieczeństwa pod kątem przypadkowych zanieczyszczeń (nazwa, postać farmaceutyczna, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.A.3. Substancje pomocnicze	Ma zastosowanie
3.2.R. Informacje regionalne dla Rzeczypospolitej Polskiej	Ma zastosowanie
1. Plan walidacji procesu wytwarzania produktu leczniczego	Ma zastosowanie
2. Wyrób medyczny dołączany do produktu leczniczego	Ma zastosowanie
3. Certyfikaty zgodności	Ma zastosowanie
4. Produkty lecznicze zawierające materiały pochodzenia zwierzęcego i ludzkiego bądź też produkty lecznicze, w których procesie wytwarzania stosuje się takie materiały. Zgodność z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE, część I, moduł 2, ust. 3.2 pkt 9	
3.3. Piśmiennictwo	Ma zastosowanie
Aneks do modułu 3	
A - Wykaz wytycznych dotyczących jakości, do których się odwoływano	Ma zastosowanie
B - Wykaz wytycznych dotyczących biotechnologii, do których się odwoływano	Ma zastosowanie
C - Wykaz wytycznych dotyczących roślinnych/tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych	Ma zastosowanie

Moduł 4: Sprawozdania z badań nieklinicznych

Jeżeli wniosek o dopuszczenie do obrotu dotyczy substancji roślinnej, przetworu roślinnego lub ich zestawienia umieszczonego na wspólnotowej liście ustanowionej zgodnie z art. 16f ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE, nie są wymagane dane określone w art. 20a ust. 5 i 6 oraz ust. 7 pkt 2 i 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

4.1. Spis treści modułu 4	
4.2. Sprawozdania z badań	Zamieścić, jeżeli ma to zastosowanie. Jeżeli są dostępne dane lub były one wymagane, powinny zostać dostarczone i podsumowane w module 2.6., dla których odpowiedni raport eksperta powinien zostać zamieszczony w module 2.4.
4.3. Piśmiennictwo	Dla tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych w module 4 powinno zostać przedstawione piśmiennictwo dotyczące danych na temat bezpieczeństwa, zgodnie z art. 16c ust. 1 lit. d dyrektywy 2001/83/WE. Referencje

	literaturowe powinny zostać ułożone alfabetycznie w dokumentacji według formatu rozmieszczenia dokumentacji zgodnego z modulem 4
--	--

Moduł 5: Sprawozdania z badań klinicznych

Jeżeli wniosek o dopuszczenie do obrotu dotyczy substancji roślinnej, przetworu roślinnego lub ich zestawienia umieszczonego na wspólnotowej liście ustanowionej zgodnie z art. 16f ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE, nie są wymagane dane określone w art. 20a ust. 5 i 6 oraz ust. 7 pkt 2 i 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

5.1. Spis treści modułu 5	
5.2. Tabelaiczny spis wszystkich badań klinicznych	Zamieścić, jeżeli ma to zastosowanie
5.3. Sprawozdania z badań klinicznych	Zamieścić, jeżeli ma to zastosowanie. Jeżeli są dostępne dane lub były one wymagane, powinny zostać dostarczone i podsumowane w module 2.7, dla których odpowiedni raport eksperta powinien zostać zamieszczony w module 2.5.
5.4. Piśmiennictwo	Referencje literaturowe powinny zostać ułożone w dokumentacji alfabetycznie, według formatu rozmieszczenia dokumentacji zgodnego z modulem 4. Dla tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych w większości przypadków format CTD uzgodniony dla badań klinicznych nie ma zastosowania, ponieważ danych klinicznych nie ma. Jednakże w przypadkach, gdy są dane kliniczne np. z badań obserwacyjnych, zamieszczone w celu potwierdzenia, że działania farmakologiczne lub skuteczność są odpowiednie dla tradycyjnego stosowania, te dane powinny zostać przedstawione zgodnie ze strukturą modułu 5.

* z wyjątkiem kategorii produktów leczniczych, na których opakowaniach zewnętrznych nie umieszcza się nazwy w systemie Braille'a (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16.12.2009 r. Dz.U. Nr 218 z 2009 r. poz.1700)

3. Piśmiennictwo

Rules governing medicinal products in the European Union, Volume 2B Notice to Applicants, Presentation and content of the dossier - incorporating the Common Technical Document (CTD) Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (CPMP/QWP/2819/00 Rev. 1, EMEA/CVMP/814/00 Rev. 1)
 Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (CPMP/QWP/2820/00 Rev.1, EMEA/CVMP/815/00 Rev.1)

Sposób przedstawiania dokumentacji dotyczącej jakości dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych homeopatycznych z użyciem formatu wspólnego dokumentu technicznego (CTD)

1. Wstęp

Wraz z implementacją dyrektywy 2001/83/WE wszystkie państwa członkowskie Unii Europejskiej (UE) będą miały system dopuszczenia do obrotu produktów homeopatycznych jako produktów leczniczych na swoim rynku.

Celem tego dokumentu jest przedstawienie wskazówek dotyczących przygotowywania dokumentacji produktów leczniczych homeopatycznych. Ponadto jest to próba zharmonizowania formatu dokumentacji dla produktów leczniczych homeopatycznych, aby ułatwić proces wzajemnego uznania, jak postanowiono w dyrektywie 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 136 z 30.04.2004, str. 34; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne rozdz. 13, t. 34, str. 262). Dlatego też dokument ten dotyczy również przypadku, gdy jest rozważana procedura wzajemnego uznawania dla produktów leczniczych homeopatycznych.

2. Zakres

W homeopatii substancją czynną może być albo roztwór macierzysty albo jego rozcieńczenie, natomiast roztwór macierzysty może być zarówno przetworzoną, jak i nieprzetworzoną substancją wyjściową. Produkty lecznicze homeopatyczne mogą zawierać dużą ilość homeopatycznych substancji czynnych lub połączenia substancji czynnych pochodzenia biologicznego, chemicznego i roślinnego. Dodatkowo, gotowy produkt leczniczy może być samą w sobie homeopatyczną substancją czynną lub dalej przetworzonym roztworem macierzystym/rozcieńczeniem.

Dokument ten ma za zadanie przedstawienie wyjaśnień i wskazówek dotyczących przygotowania dokumentacji zarówno w procesie dopuszczenia do obrotu w procedurze uproszczonej (art. 21 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne), jak i w procedurze dopuszczenia do obrotu pozostałych produktów leczniczych homeopatycznych (art. 17 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne). Przedstawione informacje są oparte na określonych postanowieniach ustanowionych dla produktów leczniczych homeopatycznych w dyrektywie Komisji 2003/63/WE z dnia 25 czerwca 2003 r. zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 159 z 27.06.2003 r., str. 46; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t.31, str. 253)

Zgodnie z tą dyrektywą w części "Substancja czynna" (moduł 3.2.S.) należy przedstawić informacje o substancjach wyjściowych, roztworach macierzystych, produktach pośrednich oraz rozcieńczeniach/rozcieńczeniach końcowych, włączonych do produktu końcowego. Informacje o produkcji homeopatycznym końcowym powinny być przedstawione w module 3.2.P.

Teksty występujące po tytułach sekcji pełnią jedynie funkcję wyjaśniającą i obrazującą. Zawartość sekcji powinna zawierać odpowiednie informacje opisane w wytycznych HMPC lub CHMP-/ICH. Dodatkowe wskazówki wnioskodawca może znaleźć w wytycznych CHMP/HMPC oraz dyrektywie 2003/63/WE.

Odniesienia do wytycznych są umieszczone po to, aby pomóc wnioskodawcom. Wytyczne, do których zamieszczono odnośniki w każdej części, zawierają przydatne informacje na temat treści oczekiwanej w tej części. Ponadto, w przypadku braku szczególnych wytycznych CHMP/HMPC dla produktów homeopatycznych pochodzenia roślinnego, należy brać pod uwagę wytyczne CHMP/HMPC dla substancji roślinnych, przetworów roślinnych i roślinnych produktów leczniczych.

Gdzie tylko istotne, mają zastosowanie wymagania Farmakopei Europejskiej (monografie szczegółowe, monografie ogólne i rozdziały ogólne) lub, w przypadku ich braku, oficjalnej Farmakopei Państwa Członkowskiego Unii Europejskiej.

Wszystkie metody analityczne opisane w różnych częściach dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej muszą być opisane w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić powtórzenie metod, jeżeli okaże się to konieczne. Wszystkie metody muszą być

zwalidowane, a wyniki tych badań walidacyjnych zamieszczone.

Zasady GMP i szczegółowe wytyczne odnoszą się do wszystkich czynności, które wymagają zezwolenia w związku z art. 40 dyrektywy 2001/83/WE.

Wytyczna CPMP/QWP/2820/00: "Note for guidance on specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products"

Wytyczna CPMP/QWP/2819/00 "Note for guidance on specifications on Quality of Herbal Medicinal Products"

Farmakopea Europejska lub oficjalna Farmakopea Państwa Członkowskiego Unii Europejskiej

3.2.S. Substancja czynna¹⁾ (nazwa²⁾, wytwórca)

3.2.S.1. Informacje ogólne (nazwa, wytwórca)

3.2.S.1.1. Nazewnictwo (nazwa, wytwórca)

Należy także zamieścić definicję roztworów macierzystych i nazwy homeopatyczne. Na przykład dla roztworów macierzystych pochodzenia roślinnego:

- binominalna nazwa naukowa rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor) i chemotyp (jeżeli dotyczy)
- stan (świeży czy wysuszony) oraz części rośliny
- inne nazwy (synonimy)/ nazwy homeopatyczne/nazwy łacińskie
- odniesienie do homeopatycznego procesu wytwarzania
- opis użytych nośników/rozpuszczalników

3.2.S.1.2. Struktura (nazwa, wytwórca)

3.2.S.1.3. Właściwości ogólne (nazwa, wytwórca)

3.2.S.2. Wytwarzanie (nazwa, wytwórca)

3.2.S.2.1. Wytwórcy (nazwa, wytwórca)

Podaje się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, uwzględniając zarówno wytwórcę roztworu macierzystego, rozcieńczeń lub rozcierek, jak i wytwórców kontraktowych oraz każde proponowane miejsce wytwarzania lub zakład biorący udział w wytwarzaniu/zbiorze i kontroli.

3.2.S.2.2. Opis procesu wytwarzania i jego kontroli (nazwa, wytwórca)

Opis procesu wytwarzania roztworów macierzystych, rozcieńczeń pośrednich lub rozcierek oraz rocieńczenia końcowego stanowi deklarację wnioskodawcy o wytwarzaniu roztworów macierzystych i rozcieńczenia końcowego. Informacje powinny być podane tak, aby właściwie opisać proces wytwarzania i kontroli. Na przykład, należy przedstawić kolejny proceduralny opis procesu wytwarzania. Opis powinien zawierać ilości materiałów wyjściowych, rozpuszczalników/nośników, odczynników (jeżeli dotyczy), etapy krytyczne i kontroli, które mają skutkować rutynową i stałą produkcją materiałów odpowiedniej jakości. Należy załączyć schemat blokowy procesu wytwarzania. Dla roztworów macierzystych i rozcieńczenia końcowego należy odnieść się do odpowiedniej części Farmakopei Europejskiej lub w przypadku jej braku do homeopatycznego sposobu wytwarzania opisanego w oficjalnej Farmakopei Państwa Członkowskiego Unii Europejskiej.

Różne etapy przygotowania roztworów macierzystych i rozcieńczenia końcowego lub wszystkie czynności wstępne należy opisać w sposób umożliwiający ocenę powtarzalności jakości. Materiał, metody i specyficzne ostrzeżenia (światło, wilgotność, różne zanieczyszczenia i temperatura) muszą zostać opisane.

Wytyczne: "Chemistry of Active Substances", "Note for guidance on specifications on quality of Herbal Medical Products", "Note for guidance on specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products", Points to consider on good agricultural and collection practice for starting material of herbal origin"

Wytyczna CPMP-ICH: "Note for guidance on specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

Farmakopea Europejska lub oficjalna Farmakopea Państwa Członkowskiego Unii Europejskiej

3.2.S.2.3. Kontrola materiałów (nazwa, wytwórca)

Należy przedstawić informacje na temat substancji wyjściowych i rozpuszczalników/odczynników lub nośników użytych do produkcji roztworów macierzystych oraz końcowego rozcieńczenia.

Nazewnictwo substancji wyjściowych

Dla substancji wyjściowych pochodzenia roślinnego należy podać: nazwę naukową (rodzaj, gatunek, odmiana, chemotyp), nazwę użytej części i inne nazwy.

Dla substancji wyjściowych pochodzenia biologicznego należy podać: nazwę naukową (np. rodzaj, gatunek zwierzęcia), nazwę użytych tkanek, płynów, części narządów lub narządów i inne nazwy.

Dla minerałów oraz substancji chemicznych należy podać: międzynarodową nazwę niezastrzeżoną prawem (INN), nazwę chemiczną i inne nazwy.

Opis substancji wyjściowych

Dla substancji wyjściowych pochodzenia roślinnego należy podać: stan użytego materiału (np. świeży, wysuszony) oraz, jeżeli dotyczy, informacje o aktywności farmakologicznej, składnikach toksycznych lub markerach, jeżeli dotyczy. Dodatkowo należy przedstawić makroskopowy i mikroskopowy opis materiału wyjściowego.

Dla substancji wyjściowych pochodzenia biologicznego należy podać: informacje o stanie fizycznym lub anatomicznym i histologicznym (jeżeli dotyczy).

Dla minerałów oraz substancji chemicznych należy podać: postać fizyczną, wzór strukturalny, wzór cząsteczkowy i względną masę cząsteczkową, jeżeli dotyczy.

Niezbędne dane pomocnicze

Na przykład powinno się przedstawić następujące dane:

- nazwa i adres dostawcy oraz deklaracja dostawcy lub wytwórca oraz deklaracja wytwórcy, jeżeli jest inny niż wnioskodawca,
- dane o pochodzeniu/źródle materiału,
- droga syntezy lub wytwarzania,
- wytwarzanie, np.:

Dla substancji wyjściowych pochodzenia roślinnego:

- naturalny stan rośliny (ze stanu dzikiego czy z uprawy),
- miejsce zbioru, czas zbioru i, jeżeli dotyczy, etap wegetacji,
- warunki uprawy,
- informacje o obróbce zastosowanej przed zbiorem lub po zbiorze,
- przetwarzanie, jeżeli dotyczy,
- okres i warunki przechowywania.

Dla substancji wyjściowych pochodzenia biologicznego (nie roślinnego):

- wiek zwierzęcia, historia hodowli,
- stan zdrowia, sposób hodowli i żywienia zwierząt, techniki immunizacji (surowice odpornościowe) z opisem antygenów, pożywka hodowli (szczepy drobnoustrojów),
- warunki uboju i rozbioru zwierząt, warunki hodowli,
- wielkość narządu, tkanki, pule płynów.
- sposób pozyskiwania, obróbka, warunki transportu i warunki przechowywania narządu lub puli narządów lub kultur mikrobiologicznych lub surowic odpornościowych,
- ustalenia podjęte w celu śledzenia pochodzenia materiałów wyjściowych,
- ocena ryzyka zakaźności.

Dla substancji wyjściowych pochodzących od ludzi:

- pochodzenie materiału - dane kliniczne dawców,
- identyfikacja materiału wyjściowego biologicznego, opis płynu, opis tkanki, charakter komórek, pochodzenie, nazwa, odnośniki, objętość próbki, sposób pozyskiwania, transport, warunki przechowywania puli,
- ocena ryzyka zakaźności.

Dla substancji mineralnych i chemicznych:

- stopień oczyszczenia,
- lokalizacja zbioru (rejon geograficzny).

Odnosne wytyczne: "Chemistry of Active Substances", "Note for guidance on specifications on quality of Herbal Medical Products", "Note for guidance on specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products", "Virus validation studies: the design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses", "Note for guidance on Plasma-Derived Medicinal products". "Points to consider

on good agricultural and collection practice for starting material of herbal origin."

Odnosne wytyczne CPMP-ICH: "Note for guidance on specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products" and " Note for guidance on specifications -Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products-Chemical Substances"

Council Recommendation 98/463/EC on the "Suitability of Blood and Plasma Donors and the Screening of Donated Blood in the European Community" (Dz. Urz. UE L 203 z 21.07.1998, str. 12)

Dyrektywa 2004/33/EC Komisji z dnia 22 marca 2004 r. wykonująca dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie niektórych wymagań technicznych dotyczących krwi i składników krwi (Dz. Urz. UE L 91 z 30.03.2004, str. 25 z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne rozdz. 15, t. 8, str. 272, z późn. zm.).

- 3.2.S.2.4. Kontrola etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, wytwórca)
- 3.2.S.2.5. Walidacja lub ocena procesów (nazwa, wytwórca)
- 3.2.S.2.6. Badania rozwojowe procesu wytwarzania (nazwa, wytwórca)
Należy odnieść się do metody wytwarzania opisanej w oficjalnej farmakopei.
- 3.2.S.3. Charakterystyka (nazwa, wytwórca)
- 3.2.S.3.1. Opis struktury i innych właściwości (nazwa, wytwórca)
Należy przedstawić, jeżeli dotyczy, potwierdzenie struktury oparte na np. drodze syntezy, analizy widmowej, aktywności biologicznej, czystości oraz charakterystyce fitochemicznej.
- 3.2.S.3.2. Zanieczyszczenia (nazwa, wytwórca)
Należy zamieścić informacje o zanieczyszczeniach pochodzących z materiałów wyjściowych lub wynikających z procesu produkcji.
Na przykład:
 - potencjalne zanieczyszczenia pochodzące z drogi syntezy,
 - potencjalne zanieczyszczenia pojawiające się podczas wytwarzania i oczyszczania (produkty degradacji),
 - metody badań analitycznych i granice ich oznaczalności,
 - badanie na zanieczyszczenia: mineralne, biologiczne lub botaniczne inne niż opisane dla homeopatycznej substancji czynnej,
 - badanie na pestycydy.
- 3.2.S.4. Kontrola substancji czynnej (nazwa, wytwórca)
- 3.2.S.4.1. Specyfikacje (nazwa, wytwórca)
Należy zamieścić specyfikacje dla materiałów wyjściowych, roztworów macierzystych i rozcieńczeń końcowych. Przedstawione informacje powinny spełniać odpowiednie wytyczne CHMP/HMPC dotyczące jakości.
Jeżeli substancja wyjściowa jest opisana w farmakopei, należy zamieścić odniesienie do monografii i, jeżeli dotyczy, opisać dodatkowe badania. Jeżeli substancja wyjściowa nie jest opisana w farmakopei, należy opracować monografię na podstawie danych naukowych.
- 3.2.S.4.2. Metody analityczne (nazwa, wytwórca)
Należy zamieścić metody analityczne zastosowane do badań materiałów wyjściowych, roztworów macierzystych i rozcieńczeń końcowych.
Na przykład dla substancji wyjściowych pochodzenia roślinnego:
 - różne techniki chromatografii optymalne do badania składu rośliny,
 - badanie na stratę po suszeniu lub zawartość wody,
 - zawartość głównych składników, jeżeli dotyczy,
 - badanie na potencjalne zafałszowania.
- 3.2.S.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, wytwórca)
Należy przedstawić informacje o walidacji analitycznej, zawierające dane eksperymentalne metod analitycznych użytych do badania substancji wyjściowych, roztworów macierzystych i rozcieńczeń końcowych.
- 3.2.S.4.4. Badania serii (nazwa, wytwórca)
- 3.2.S.4.5. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, wytwórca)
Należy zamieścić uzasadnienie dla specyfikacji substancji wyjściowych, roztworów macierzystych i rozcieńczeń końcowych.
- 3.2.S.5. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, wytwórca)

- Należy zamieścić informacje o wzorcach lub substancjach odniesienia użytych do badania substancji wyjściowych, roztworów macierzystych i rozcieńczeń końcowych.
- 3.2.S.6. Opakowanie bezpośrednio i system jego zamknięcia (nazwa, wytwórca)
Należy zamieścić opisy opakowania bezpośredniego, wraz z systemem zamknięcia, użytego do przechowywania roztworów macierzystych, rozcieńczeń końcowych, pośrednich rozcieńczeń/rozcieńczeń i substancji wyjściowych (jeżeli są przechowywane). Zestawienie specyfikacji opakowania bezpośredniego oraz danych dotyczących trwałości roztworu macierzystego może być wystarczające do wykazania przydatności opakowania bezpośredniego do przechowywania i transportu roztworu macierzystego.
- 3.2.S.7. Trwałość (nazwa, wytwórca)
- 3.2.S.7.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, wytwórca)
Należy przedstawić dane dotyczące trwałości roztworów macierzystych i rozcieńczeń końcowych. Dane na temat trwałości lub powtórnych badań (re-testing) mogą być także wymagane dla substancji wyjściowych, które nie są przetwarzane natychmiast po przebadaniu. Dane na temat trwałości roztworów macierzystych są zazwyczaj możliwe do przeniesienia na rozcieńczenia/rozcieńczenia otrzymywane z tych roztworów, o ile data ważności rozcieńczeń/rozcieńczeń nie przekracza daty ważności roztworu macierzystego.
- 3.2.S.7.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia i zobowiązanie dotyczące trwałości
- 3.2.S.7.3. Dane na temat trwałości
Dane na temat trwałości lub powtórnych badań (re-testing) mogą być też wymagane dla rozcieńczeń lub rozcieńczeń, jeżeli trwałość nie jest związana z datą ważności roztworu macierzystego i jeżeli nie są one przetwarzane natychmiast po przebadaniu.
- 3.2.P. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)**
- 3.2.P.1. Opis i skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2. Badania rozwojowe nad produktem leczniczym (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.1. Skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.1.1. Substancja czynna (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.1.2. Substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.2. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.2.1. Badania rozwojowe dotyczące składu i postaci farmaceutycznej (nazwa, postać farmaceutyczna)
Jeżeli dotyczy, należy przedstawić różnice pomiędzy produktem leczniczym a produktem użytym do badań klinicznych (np. skład) opisane w części 3.2.P.1.
- 3.2.P.2.2.2. Nadmiary (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.2.3. Właściwości fizykochemiczne i biologiczne (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.3. Badania rozwojowe dotyczące procesu wytwarzania (nazwa, postać farmaceutyczna)
Jeżeli dotyczy, należy przedstawić różnice w procesach wytwarzania produktu leczniczego i produktu użytego do badań klinicznych.
- 3.2.P.2.4. Opakowanie bezpośrednio i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.5. Charakterystyka mikrobiologiczna (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.6. Zgodność (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3. Wytwarzanie (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3.1. Wytwórcy (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3.2. Skład serii (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3.3. Opis procesu wytwarzania i jego kontroli (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3.4. Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3.5. Walidacja i ocena procesu (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4. Kontrola substancji pomocniczych (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4.2. Metody analityczne (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4.4. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4.5. Substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4.6. Nowe substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5. Kontrola produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)

- 3.2.P.5.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5.2. Metody badań analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5.4. Badania serii (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5.5. Charakterystyka zanieczyszczeń (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5.6. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.6. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.7. Opakowanie bezpośrednio i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)
Zestawienie specyfikacji opakowania bezpośredniego (wraz z systemem jego zamknięcia) oraz danych dotyczących trwałości produktu leczniczego może być wystarczające do wykazania przydatności opakowania bezpośredniego do przechowywania i transportu produktu leczniczego.
- 3.2.P.8. Trwałość (nazwa, postać farmaceutyczna)
Jeżeli identyfikacja lub oznaczenie zawartości substancji czynnej nie są możliwe ze względu na stopień rozcieńczenia, wówczas dane na temat trwałości postaci farmaceutycznej mogą być uznane (patrz: aneks 1 dyrektywy 2001/83/WE: dyrektywa 2003/63/WE).
- 3.2.P.8.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.8.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zobowiązanie dotyczące trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.8.3. Dane na temat trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.A Załączniki**
- 3.2.A.1. Pomieszczenia i wyposażenie (nazwa, wytwórca)
- 3.2.A.2. Analiza przypadkowych czynników wpływających na bezpieczeństwo (nazwa, postać farmaceutyczna, wytwórca)
- 3.2.A.3. Nowe substancje pomocnicze
- 3.2.R. Informacje regionalne (dla UE)**
- 3.3. Piśmiennictwo**

-
- 1) W przypadku produktów leczniczych homeopatycznych, w części S należy przedstawić informacje o materiałach wyjściowych, roztworach macierzystych, rozcieńczeniach pośrednich lub rozcierkach oraz rozcieńczeniach końcowych.
 - 2) W przypadku produktu leczniczego zawierającego więcej niż jedną substancję czynną, informacje wymagane w części S należy podać w całości dla każdej z tych substancji.

UZASADNIENIE

Niniejszy projekt rozporządzenia stanowi wykonanie upoważnienia ustawowego zawartego w art. 10 ust. 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą”.

Dotychczas, przedmiotowa materię regulowało rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2010 r. w sprawie sposobu przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 82, poz. 538)

W związku z wejściem w życie ustawy z dnia ... o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. ...), która wdrożyła przepisy dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniającej – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 348 z 31.12.2010, str. 74), zwanej dalej „dyrektywą 2010/84/UE”, konieczne było wydanie nowego rozporządzenia, które określałoby sposób przedkładania dokumentacji przedkładanej w procedurze dopuszczania produktu leczniczego stosowanego u ludzi do obrotu.

Ponieważ art. 10 ust. 7, stanowiący podstawę do wydania rozporządzenia w przedmiotowej materii odsyła do treści ust. 2 tego samego artykułu, który uległ zmianie na podstawie ww. nowelizacji ustawy, nastąpiło tzw. pośrednie uchylenie dotychczas obowiązującego w tym przedmiocie rozporządzenia.

Zmiany merytoryczne w projekcie dotyczą uwzględnienia dokumentów takich jak streszczenie opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, planu zarządzania ryzykiem oraz dotyczących ewentualnych odmów wydania pozwolenia dla danego produktu leczniczego w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub krajach trzecich wraz z ich uzasadnieniem.

Projekt nie zawiera przepisów technicznych w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039 i z 2004 r. Nr 65, poz. 597), nie podlega zatem procedurze notyfikacji.

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI (OSR)

1. Podmioty, na które oddziałuje projektowana regulacja

Zmiany wprowadzone przedmiotowym projektem dotyczyć będą przede wszystkim podmiotów odpowiedzialnych za wprowadzenie produktów leczniczych w odniesieniu do sposobu przedkładania dokumentacji rejestracyjnej w procesie wnioskowania o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, oraz Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w odniesieniu do obowiązku analizy tej dokumentacji.

2. Konsultacje społeczne

Przedmiotowy projekt zostanie skonsultowany z uczelniami medycznymi, samorządami zawodów medycznych oraz innymi organizacjami zrzeszającymi osoby wykonujące zawody medyczne, organizacjami zrzeszającymi przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego, a także ze zrzeszeniami pacjentów, w tym z następującymi podmiotami:

- 1) Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 2) Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Toruniu – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 3) Uniwersytetem Medycznym w Gdańsku – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 4) Śląskim Uniwersytetem Medycznym w Katowicach – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 5) Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 6) Uniwersytetem Medycznym w Łodzi – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 7) Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 8) Warszawskim Uniwersytetem Medycznym – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 9) Business Centre Club;
- 10) Federacją Pacjentów Polskich;
- 11) Federacją Związków Zawodowych Pracowników Ochrony Zdrowia i Pomocy Społecznej;
- 12) Federacją „Porozumienie Zielonogórskie”;
- 13) Forum Związków Zawodowych;
- 14) Izbą Gospodarczą „Farmacja Polska”;

- 15) Izbą Gospodarczą „Apteka Polska”;
- 16) Krajową Izbą Lekarsko-Weterynaryjną;
- 17) Krajowym Sekretariatem Ochrony Zdrowia NSZZ „Solidarność 80”;
- 18) Krajowym Związkiem Zawodowym Pracowników Medycznych Laboratoriów Diagnostycznych;
- 19) Pracodawcami RP;
- 20) Naczelną Izbą Aptekarską;
- 21) Naczelną Izbą Lekarską;
- 22) Naczelną Izbą Pielęgniarek i Położnych;
- 23) Krajową Izbą Diagnostów Laboratoryjnych;
- 24) Ogólnopolskim Porozumieniem Związków Zawodowych;
- 25) Ogólnopolską Izbą Gospodarczą POLMED;
- 26) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
- 27) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Pielęgniarek i Położnych;
- 28) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
- 29) Polską Konfederacją Pracodawców Prywatnych Lewiatan;
- 30) Polską Izbą Handlu;
- 31) Polską Izbą Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych POLFARMED;
- 32) Polską Izbą Zielarsko-Medyczną i Drogeryjną;
- 33) Polskim Stowarzyszeniem Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych;
- 34) Polskim Towarzystwem Medycyny Rodzinnej;
- 35) Polskim Związkiem Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego;
- 36) Polskim Związkiem Producentów Leków bez Recepty PASMI;
- 37) Polsko-Niemiecką Izbą Przemysłowo-Handlową;
- 38) Sekretariatem Ochrony Zdrowia Komisji Krajowej NSZZ „Solidarność”;
- 39) Stowarzyszeniem Farmaceutów Szpitalnych;
- 40) Stowarzyszeniem Importerów Równoległych Produktów Leczniczych;
- 41) Stowarzyszeniem na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce;
- 42) Stowarzyszeniem Magistrów i Techników Farmacji;

- 43) Związkiem Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych „INFARMA”;
- 44) Związkiem Pracodawców Branży Zoologicznej HOBBY FLORA ZOO;
- 45) Związkiem Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych;
- 46) Związkiem Pracodawców Ochrony Zdrowia „Wielkopolskie Porozumienie Zielonogórskie”;
- 47) Związkiem Zawodowym Techników Farmaceutycznych R.P.;
- 48) Związkiem Rzemiosła Polskiego.

Wyniki konsultacji zostaną omówione, w niniejszej ocenie, po ich zakończeniu.

Zgodnie z art. 5 ustawy z dnia 7 lipca 2005 r. o działalności lobbingowej w procesie stanowienia prawa (Dz. U. Nr 169, poz. 1414, z późn. zm.), z chwilą przekazania niniejszego projektu do uzgodnień z członkami Rady Ministrów, zostanie on opublikowany w Biuletynie Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia oraz, zgodnie z uchwałą nr 49 Rady Ministrów z dnia 19 marca 2002 r. – Regulamin pracy Rady Ministrów (M.P. Nr 13, poz. 221, z późn. zm.), w Biuletynie Informacji Publicznej Rządowego Centrum Legislacji.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych, w tym na budżet państwa i budżety jednostek samorządu terytorialnego

Nie przewiduje się bezpośredniego wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na sektor finansów publicznych.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na proporcje i wielkość zatrudnienia.

5. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki, w tym na funkcjonowanie przedsiębiorstw

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na aspekty związane z konkurencyjnością gospodarki.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionalny

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie zmian legislacyjnych na sytuację i rozwój regionalny.

7. Wpływ regulacji na ochronę zdrowia i zmniejszenie ryzyka chorób

Nie przewiduje się bezpośredniego wpływu wejścia w życie przedmiotowego projektu na stan zdrowia społeczeństwa.

ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA¹⁾

z dnia

w sprawie wzoru wniosku o wydanie pozwolenia na import równoległy oraz szczegółowego wykazu danych i dokumentów objętych wnioskiem o zmianę tego pozwolenia

Na podstawie art. 21a ust. 10 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa:

- 1) wzór wniosku o wydanie pozwolenia na import równoległy produktu leczniczego, w tym produktu leczniczego weterynaryjnego, stanowiący załącznik nr 1 do rozporządzenia;
- 2) szczegółowy wykaz danych i dokumentów objętych wnioskiem o zmianę pozwolenia na import równoległy produktu leczniczego, w tym produktu leczniczego weterynaryjnego, stanowiący załącznik nr 2 do rozporządzenia.

§ 2. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 lipca 2004 r. w sprawie wzoru wniosku o wydanie pozwolenia na import równoległy produktu leczniczego oraz szczegółowego wykazu danych i dokumentów objętych wnioskiem o zmianę tego pozwolenia (Dz. U. Nr 165, poz. 1734).

§ 3. Do postępowań wszczętych i niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia stosuje się przepisy dotychczasowe.

§ 4. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

MINISTER ZDROWIA

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 listopada 2011 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 248, poz. 1495 i Nr 284, poz. 1672).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679, z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696, z 2012 r. poz. 1342 i poz. 1544 oraz z ... poz. ...

WZÓR

WNIOSEK O WYDANIE POZWOLENIA NA IMPORT RÓWNOLEGŁY

produkt leczniczy stosowany u ludzi

produkt leczniczy weterynaryjny

(Wypełnia pracownik Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Numer wniosku: _____

Data złożenia wniosku: _____

Podpis i pieczęć pracownika

1. Dane dotyczące produktu leczniczego, który zostanie wprowadzony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w ramach importu równoległego:

Nazwa, pod którą produkt leczniczy zostanie wprowadzony do obrotu:

Nazwa powszechnie stosowana:

Postać farmaceutyczna:

Moc:

Docelowe gatunki zwierząt:*

Okres karencji:*

Kategoria stosowania:*

Wielkość opakowania:

Rodzaj opakowania:

Kraj eksportu:

** jeżeli dotyczy*

2. Dane dotyczące wnioskodawcy:

2.1. Importer równoległy:

Nazwa:

Adres:

Telefon:

Faks:

E-mail:

2.2. Osoba upoważniona przez importera do kontaktu, dyżurująca przez 24 godziny na dobę:

Imię i nazwisko:

Adres:

Telefon:
Faks:
E-mail:

2.3. Osoba odpowiedzialna za nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego stale zamieszkująca na terytorium państwa członkowskiego

Imię i nazwisko:
Firma¹:
Adres¹:
Adres do korespondencji:
Telefon:
Faks:
E-mail:

2.4. Osoba upoważniona do występowania w imieniu wnioskodawcy w trakcie postępowania o wydanie pozwolenia na import równoległy:

Imię i nazwisko:
Firma¹:
Adres¹:
Adres do korespondencji:
Telefon:
Faks:
E-mail:

Jeżeli jest to osoba inna niż upoważniona do reprezentowania przedsiębiorstwa na podstawie rejestru właściwego dla podmiotu, należy dołączyć pełnomocnictwo.

¹ jeżeli dotyczy

3. Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w państwie, z którego produkt jest sprowadzany:

3.1.	nazwa produktu leczniczego:
3.2.	postać farmaceutyczna:
3.3.	moc i dawka substancji czynnej:
3.4.	skład jakościowy substancji czynnych:
3.5.	droga podania:
3.6.	kod ATC/ATC vet:
3.7.	okres karencji w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych:
3.8.	Docelowe gatunki zwierząt w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych

3.9.	numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
3.10.	nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego:
3.11.	nazwa i adres wytwórcy(ów), u którego następuje zwolnienie serii produktu leczniczego:
3.12.	wielkość (sprowadzanego) opakowania(ń):
3.13.	rodzaj opakowania(ń):
3.14.	warunki przechowywania:
3.15.	okres ważności:
3.16.	kategoria dostępności: <input type="checkbox"/> wydawany z przepisu lekarza <input type="checkbox"/> wydawany bez przepisu lekarza

4. Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej:

4.1.	nazwa produktu leczniczego:
4.2.	postać farmaceutyczna:
4.3.	moc i dawka substancji czynnej:
4.4.	skład jakościowy substancji czynnych:
4.5.	droga podania:
4.6.	kod ATC/ATC vet:
4.7.	okres karencji w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych:
4.8.	docelowe gatunki zwierząt w odniesieniu do produktu leczniczego weterynaryjnego
4.9.	numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
4.10.	nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego:
4.11.	wielkość opakowania(ń):
4.12.	rodzaj opakowania(ń):
4.13.	warunki przechowywania:
4.14.	okres ważności:

4.15.	kategoria dostępności: kategoria stosowania w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych:
-------	--

5. Skład produktów leczniczych:

Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu w kraju eksportu:		Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej:	
Substancja(e) czynna(e):			
nazwa:	ilość:	nazwa:	ilość:
Substancja(e) pomocnicze(e):			
<p><i>W przypadku substancji czynnej należy podać skład jakościowy i ilościowy z podaniem jednostki, której dotyczy</i> <i>W przypadku substancji pomocniczych należy podać skład jakościowy; ilościowy jeśli jest dostępny</i> <i>Takie same substancje należy wymienić w obu kolumnach w tej samej kolejności.</i></p> <p><input type="checkbox"/> wygląd postaci farmaceutycznej porównywanych produktów jest identyczny <input type="checkbox"/> wygląd postaci farmaceutycznej sprowadzanego produktu (jeśli inny):</p>			

6. Różnice pomiędzy sprowadzonym produktem a produktem posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

Zakres różnic obu produktów:

7. Przepakowanie:

7.1. Podmiot dokonujący przepakowania:

Nazwa:
Adres:
Telefon:
Faks:
Numer zezwolenia na wytwarzanie:
Organ wydający zezwolenie:

7.2. Sposób przepakowania:

Opis sposobu przepakowania:

- przepakowanie do nowego opakowania zewnętrznego
 umieszczenie etykiety na oryginalnym opakowaniu zewnętrznym

- umieszczenie etykiety na oryginalnym opakowaniu bezpośrednim
- dołączenie ulotki do opakowania
- inne (należy podać jakie)

7.3. Informacja na opakowaniu podana w systemie Braille'a:

- na nowym opakowania zewnętrznym (*należy podać*):
- na oryginalnym opakowaniu zewnętrznym
 - zostanie zasłonięta (*należy podać nowy*):
 - pozostanie niezasłonięta (*należy podać*):
- inne (*należy podać*):

Zakres przewidzianych zmian w ulotce informacyjnej: _____

Zakres przewidzianych zmian w opakowaniu: _____

Potwierdzam, że wymagania dotyczące przepakowywania i transportu zostaną zachowane i jakość produktu leczniczego nie ulegnie zmianie.

Tak **Nie**

Data i podpis osoby upoważnionej:

Załączniki (jeżeli dotyczy):

- potwierdzenie wniesienia opłaty za złożenie wniosku
- pełnomocnictwo do występowania w imieniu wnioskodawcy
- odpis z właściwego rejestru przedsiębiorców
- zezwolenie(a) na wytwarzanie
- oświadczenie wnioskodawcy, że dysponuje usługami osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych
- tłumaczenie przysięgłe Charakterystyki Produktu Leczniczego z państwa eksportu
- tłumaczenie przysięgłe Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego z państwa eksportu
- oryginał Charakterystyki Produktu Leczniczego z państwa eksportu
- oryginał Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego z państwa eksportu
- tłumaczenie przysięgłe ulotki produktu leczniczego z państwa eksportu
- ulotka produktu leczniczego z państwa eksportu
- skan/zdjęcia opakowania zewnętrznego produktu leczniczego z państwa eksportu
- skan/zdjęcia opakowania bezpośredniego produktu leczniczego z państwa eksportu
- tłumaczenie tekstu na opakowaniu bezpośrednim importowanego produktu
- tłumaczenie tekstu na opakowaniu zewnętrznym importowanego produktu
- proponowany tekst ulotki
- proponowany tekst oznakowania opakowania zewnętrznego
- proponowany tekst etykiety na oryginalne opakowania zewnętrzne
- proponowany tekst etykiety na oryginalne opakowania bezpośrednie

- projekt graficzny proponowanej ulotki
- projekt(y) graficzny proponowanego oznakowania opakowania zewnętrznego
- projekt(y) graficzny proponowanego oznakowania opakowania bezpośredniego
- prezentacja graficzna opakowania(ń) zewnętrznego z umieszczoną etykietą
- prezentacja graficzna opakowania(ń) bezpośredniego z umieszczoną etykietą
- inne (należy wymienić)

SZCZEGÓŁOWY WYKAZ DANYCH I DOKUMENTÓW OBJĘTYCH WNIOSEM O
ZMIANĘ POZWOLENIA NA IMPORT RÓWNOLEGŁY

1. Dane dotyczące produktu leczniczego, wprowadzanego do obrotu na terytorium
Rzeczypospolitej Polskiej w ramach importu równoległego

Numer pozwolenia na import równoległy:

Nazwa produktu leczniczego:

Nazwa powszechnie stosowana:

Postać farmaceutyczna:

Moc:

Docelowe gatunki zwierząt:*

Okres karencji:*

Kategoria stosowania:*

Wielkość opakowania:

Rodzaj opakowania:

Kraj eksportu:

** jeżeli dotyczy*

2. Dane dotyczące wnioskodawcy

- 2.1. Importer równoległy:

Nazwa:

Adres:

Telefon:

Faks:

E-mail:

- 2.2. Osoba upoważniona przez importera równoległego do kontaktu, dyżurująca przez 24
godziny na dobę:

Imię i nazwisko:

Adres:

Telefon:

Faks:

E-mail:

- 2.3. Osoba upoważniona do występowania w imieniu wnioskodawcy w trakcie
postępowania o wydanie pozwolenia na import równoległy:

Imię i nazwisko:

Firma¹:

Adres¹:

Adres do korespondencji:

Telefon:

Faks:

E-mail:

Jeżeli jest to osoba inna niż upoważniona do reprezentowania przedsiębiorstwa na podstawie rejestru właściwego dla podmiotu, należy dołączyć pełnomocnictwo.

¹ *jeżeli dotyczy*

3. Zakres zmiany

4. Uzasadnienie wprowadzenia zmiany

5. Dokumenty, które należy dołączyć do wniosku:

- 1) potwierdzenie uiszczenia opłaty za złożenie wniosku
- 2) pełnomocnictwo do występowania w imieniu wnioskodawcy *(jeżeli dotyczy)*
- 3) odpis z właściwego rejestru przedsiębiorców
- 4) zezwolenie(a) na wytwarzanie *(jeżeli zmiana dotyczy dodania podmiotu dokonującego przepakowania lub zmiany danych podmiotu dokonującego przepakowania)*
- 5) wzór ulotki w formie opisowej i graficznej uwzględniający proponowane zmiany *(jeżeli dotyczy)*
- 6) wzory oznakowania opakowań w formie opisowej i graficznej uwzględniające proponowane zmiany *(jeżeli dotyczy)*
- 7) prezentacja(e) graficzna opakowania(ń) z umieszczoną etykietą uwzględniającą proponowane zmiany *(jeżeli dotyczy)*

UZASADNIENIE

Niniejszy projekt rozporządzenia stanowi wykonanie upoważnienia ustawowego zawartego w art. 21a ust. 10 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą”.

Dotychczas, przedmiotową materię regulowało rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 lipca 2004 r. w sprawie wzoru wniosku o wydanie pozwolenia na import równoległy produktu leczniczego oraz szczegółowego wykazu danych i dokumentów objętych wnioskiem o zmianę tego pozwolenia (Dz. U. Nr 165, poz. 1734).

W związku z wejściem w życie ustawy z dnia ... o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. ...), która zmieniła ustawę w zakresie art. 21a ust. 8 poprzez określenie dokumentów, które importer równoległy będzie musiał dołączyć do wniosku o wydanie pozwolenia na import równoległy (w tym Charakterystyki Produktów Leczniczego lub Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego wraz z jej tłumaczeniem przez tłumacza przysięgłego, ewentualnie przetłumaczonej w analogiczny sposób ulotki z państwa eksportu czy też oświadczenia importera równoległego o dysponowaniu usługami osoby wykwalifikowanej), konieczne stało się wydanie nowego rozporządzenia w tym zakresie.

Ponieważ art. 21a ust. 10, stanowiący upoważnienie do wydania niniejszego rozporządzenia, odsyłał do zmienionego ust. 8 tego samego artykułu, konieczne stało się wydanie nowego rozporządzenia w przedmiotowej zakresie, w związku z tzw. pośrednim uchynieniem aktu dotychczas regulującego przedmiotową materię.

Wydanie niniejszego rozporządzenia jest również konieczne z uwagi na fakt, że na importera równoległego, w związku z nowelizacją ustawy, nałożona została również część obowiązków określonych w dodanym do ustawy art. 2a.

Projekt nie zawiera przepisów technicznych w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039 i z 2004 r. Nr 65, poz. 597), nie podlega zatem procedurze notyfikacji.

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI (OSR)

1. Podmioty, na które oddziałuje projektowana regulacja

Zmiany wprowadzone przedmiotowym projektem dotyczyć będą przede wszystkim importerów równoległych w odniesieniu do zakresu dokumentów przedkładanych w procesie wnioskowania o wydanie pozwolenia na import równoległy oraz Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w odniesieniu do obowiązku analizy zmienionego zakresu tej dokumentacji.

2. Konsultacje społeczne

Przedmiotowy projekt zostanie skonsultowany z uczelniami medycznymi, samorządami zawodów medycznych oraz innymi organizacjami zrzeszającymi osoby wykonujące zawody medyczne, organizacjami zrzeszającymi przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego, a także ze zrzeszeniami pacjentów, w tym z następującymi podmiotami:

- 1) Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 2) Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Toruniu – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 3) Uniwersytetem Medycznym w Gdańsku – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 4) Śląskim Uniwersytetem Medycznym w Katowicach – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 5) Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 6) Uniwersytetem Medycznym w Łodzi – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 7) Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 8) Warszawskim Uniwersytetem Medycznym – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 9) Business Centre Club;
- 10) Federacją Pacjentów Polskich;
- 11) Federacją Związków Zawodowych Pracowników Ochrony Zdrowia i Pomocy Społecznej;
- 12) Federacją „Porozumienie Zielonogórskie”;
- 13) Forum Związków Zawodowych;

- 14) Izbą Gospodarczą „Farmacja Polska”;
- 15) Izbą Gospodarczą „Apteka Polska”;
- 16) Krajową Izbą Lekarsko-Weterynaryjną;
- 17) Krajowym Sekretariatem Ochrony Zdrowia NSZZ „Solidarność 80”;
- 18) Krajowym Związkiem Zawodowym Pracowników Medycznych Laboratoriów Diagnostycznych;
- 19) Pracodawcami RP;
- 20) Naczelną Izbą Aptekarską;
- 21) Naczelną Izbą Lekarską;
- 22) Naczelną Izbą Pielęgniarek i Położnych;
- 23) Krajową Izbą Diagnostów Laboratoryjnych;
- 24) Ogólnopolskim Porozumieniem Związków Zawodowych;
- 25) Ogólnopolską Izbą Gospodarczą POLMED;
- 26) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
- 27) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Pielęgniarek i Położnych;
- 28) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
- 29) Polską Konfederacją Pracodawców Prywatnych Lewiatan;
- 30) Polską Izbą Handlu;
- 31) Polską Izbą Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych POLFARMED;
- 32) Polską Izbą Zielarsko-Medyczną i Drogeryjną;
- 33) Polskim Stowarzyszeniem Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych;
- 34) Polskim Towarzystwem Medycyny Rodzinnej;
- 35) Polskim Związkiem Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego;
- 36) Polskim Związkiem Producentów Leków bez Recepty PASMI;
- 37) Polsko-Niemiecką Izbą Przemysłowo-Handlową;
- 38) Sekretariatem Ochrony Zdrowia Komisji Krajowej NSZZ „Solidarność”;
- 39) Stowarzyszeniem Farmaceutów Szpitalnych;
- 40) Stowarzyszeniem Importerów Równoległych Produktów Leczniczych;
- 41) Stowarzyszeniem na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce;
- 42) Stowarzyszeniem Magistrów i Techników Farmacji;
- 43) Związkiem Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych „INFARMA”;
- 44) Związkiem Pracodawców Branży Zoologicznej HOBBY FLORA ZOO;

- 45) Związkiem Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych;
- 46) Związkiem Pracodawców Ochrony Zdrowia „Wielkopolskie Porozumienie Zielonogórskie”;
- 47) Związkiem Zawodowym Techników Farmaceutycznych R.P.;
- 48) Związkiem Rzemiosła Polskiego.

Wyniki konsultacji zostaną omówione, w niniejszej ocenie, po ich zakończeniu.

Zgodnie z art. 5 ustawy z dnia 7 lipca 2005 r. o działalności lobbingskiej w procesie stanowienia prawa (Dz. U. Nr 169, poz. 1414, z późn. zm.), z chwilą przekazania niniejszego projektu do uzgodnień z członkami Rady Ministrów, zostanie on opublikowany w Biuletynie Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia oraz, zgodnie z uchwałą nr 49 Rady Ministrów z dnia 19 marca 2002 r. – Regulamin pracy Rady Ministrów (M.P. Nr 13, poz. 221, z późn. zm.), w Biuletynie Informacji Publicznej Rządowego Centrum Legislacji.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych, w tym na budżet państwa i budżety jednostek samorządu terytorialnego

Nie przewiduje się bezpośredniego wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na sektor finansów publicznych.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Przewiduje się wpływ wejścia w życie przedmiotowego rozporządzenia na stan zatrudnienia, rozporządzenie będzie implikować obowiązek zatrudnienia przez importerów równoległych osób odpowiedzialnych za stały nadzór nad bezpieczeństwem stosowania importowanych na rynek krajowy produktów leczniczych. W związku z niewielką liczbą importerów równoległych posiadających aktualne pozwolenie, wpływ ten będzie jednak marginalny.

5. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki, w tym na funkcjonowanie przedsiębiorstw

W ocenie projektodawcy nakładane na importerów równoległych nowe obowiązki w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych nie są nadmiernie uciążliwe, czy niewspółmierne do potencjalnych korzyści płynących z takiego rozwiązania, w

związku z czym nie przewiduje się negatywnego wpływu wejścia w życie przedmiotowego rozporządzenia na funkcjonowanie przedsiębiorstw.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionalny

Nie przewiduje się wpływu **zaproponowanych** w projekcie zmian legislacyjnych na sytuację i rozwój regionalny.

7. Wpływ regulacji na ochronę zdrowia i zmniejszenie ryzyka chorób

Wejście w życie przedmiotowego rozporządzenia będzie skutkowało poszerzeniem spektrum źródeł informacji o działaniach niepożądanych produktów leczniczych. Przewiduje się, że może to skutkować zwiększeniem wiedzy na temat skutków terapii produktami sprowadzanymi na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w ramach importu równoległego, a tym samym przyczyni się do zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

w sprawie jednostek organizacyjnych, które prowadzą badania jakościowe produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych, oraz opłat pobieranych za te badania

Na podstawie art. 22 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. 1. Badania jakościowe produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych w toku postępowania o udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wykonują następujące jednostki organizacyjne:

- 1) Narodowy Instytut Leków w Warszawie;
- 2) Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w Warszawie – w odniesieniu do produktów immunologicznych oraz produktów leczniczych stosowanych w diagnostyce serologicznej;
- 3) Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie – w odniesieniu do produktów krwiopochodnych;
- 4) Instytut Żywności i Żywienia im. prof. dra med. Aleksandra Szczygła w Warszawie – w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych w dietach eliminacyjnych;
- 5) Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy w Puławach – w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych;
- 6) Laboratorium Kontroli Jakości Leków przy Wojewódzkim Inspektoracie Farmaceutycznym w Białymstoku;

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 listopada 2011 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 248, poz. 1495 i Nr 284, poz. 1672).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679, z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r. poz. 1342 i poz. 1544.

- 7) Laboratorium Kontroli Jakości Leków przy Wojewódzkim Inspektoracie Farmaceutycznym w Gdańsku;
- 8) Laboratorium Kontroli Jakości Leków przy Wojewódzkim Inspektoracie Farmaceutycznym w Katowicach;
- 9) Laboratorium Kontroli Jakości Leków przy Wojewódzkim Inspektoracie Farmaceutycznym w Krakowie;
- 10) Laboratorium Kontroli Jakości Leków przy Wojewódzkim Inspektoracie Farmaceutycznym w Opolu;
- 11) Laboratorium Kontroli Jakości Leków przy Wojewódzkim Inspektoracie Farmaceutycznym w Poznaniu;
- 12) Laboratorium Kontroli Jakości Leków przy Wojewódzkim Inspektoracie Farmaceutycznym w Rzeszowie;
- 13) Laboratorium Kontroli Jakości Leków przy Wojewódzkim Inspektoracie Farmaceutycznym we Wrocławiu.

§ 2. Opłata za badanie, o którym mowa w § 1, stanowi sumę opłat za wykonanie poszczególnych czynności wymienionych w załączniku do rozporządzenia.

§ 3. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 maja 2003 r. w sprawie jednostek organizacyjnych, które prowadzą badania jakościowe produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych, oraz opłat pobieranych za te badania (Dz. U. Nr 105, poz. 995 i z 2013 r. poz. 42).

§ 4. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

MINISTER ZDROWIA

Załącznik

CENNIK OPŁAT POBIERANYCH ZA BADANIA JAKOŚCIOWE PRODUKTÓW LECZNICZYCH I PRODUKTÓW LECZNICZYCH WETERYNARYJNYCH DOKONYWANE W TOKU POSTĘPOWANIA O UDZIELENIE POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lp.	Rodzaj badania	Opłata w zł
1	2	3
I.	Czynności wstępne dotyczące przygotowania próby i wzorca	
1.	Przygotowanie naważki i:	
	a) rozpuszczanie	52,00
	b) ogrzewanie	52,00
	c) oziębianie	52,00
	d) rozcieńczanie	52,00
	e) maceracja	52,00
	f) ekstrakcja z rozdzieleniem faz (1 - 2 x)	102,00
	g) wielokrotna ekstrakcja	315,00
	h) elucja z chromatogramu	212,00
	i) odparowanie	107,00
	j) suszenie	52,00
	k) hydroliza	160,00
	l) wirowanie	107,00
	m) krystalizacja	52,00
	n) sączenie	52,00
	o) dodatkowa czynność nieuwjęta w cenniku	52,00
2.	Rozdzielenie przez destylację	212,00
3.	Mineralizacja na sucho	160,00
4.	Mineralizacja na mokro	119,00
5.	Otrzymywanie pochodnej na drodze mikrosyntezy z krystalizacją	146,00
6.	Przygotowanie prostego odczynnika	52,00
7.	Przygotowanie buforu z ustaleniem pH	160,00
8.	Przygotowanie roztworu mianowanego z ustaleniem miana	212,00
9.	Przygotowanie próbki w aparacie do rozfrakcjonowania cząstek:	
	- typ I	315,00
	- typ II	630,00
	- typ III	945,00

10.	Badanie preparatów izotopowych:	
	a) specjalne przygotowanie materiału zwierzęcego	160,00
	b) specjalne przygotowanie do badań leków izotopowych	107,00
	c) przygotowanie preparatu izotopowego	160,00
	d) przygotowanie próbek do pomiaru aktywności	107,00
11.	Przygotowanie próbki z 1 pojemnika aerozolowego (wymrożenie, ważenie)	212,00
12.	Oczyszczenie odczynnika organicznego	212,00
II.	Badanie prawidłowości przygotowania postaci leku	
1.	Opis wyglądu zewnętrznego	52,00
2.	Przegląd wizualny preparatów ciekłych w pojemnikach pojedynczych (20 szt.)	107,00
3.	Oznaczanie wielkości zanieczyszczeń nierozpuszczalnych:	
	a) płyny iniekcyjne i infuzyjne	695,00
	b) zawiesiny	909,00
	c) metodą filtrów membranowych	315,00
4.	Badanie wielkości cząstek:	
	a) pod mikroskopem	212,00
	b) metodą instrumentalną w:	
	zawiesinach	804,00
	emulsjach	804,00
	aerozolach	804,00
	maściach	804,00
	proszkach	804,00
5.	Oznaczanie średniej zawartości w opakowaniu preparatów sypkich, granulatów i mieszanek ziołowych (wagowo)	52,00
6.	Oznaczanie średniej zawartości i jej rozrzutu (dla 20 szt.):	
	a) w ampulkach, fiolkach i flakonach z płynem	107,00
	b) w fiolkach i kapsułkach z substancją stałą lub oleistą	260,00
	c) w systemach przezskórnych	260,00
7.	Oznaczanie średniej zawartości maści w tubie z wypłukaniem i ważeniem (z 5 tub)	260,00
8.	Oznaczanie średniego ciężaru tabletek, drażetek, kapsułek i innych postaci dozowanych:	
	a) średni ciężar	52,00
	b) ciężar poszczególnych 20 jednostek	86,00
9.	Oznaczenie średniego ciężaru jądra tabletek powlekanych po usunięciu powłoki z 20 jednostek	107,00
10.	Badanie wymiarów tabletek	52,00

11.	Badanie wytrzymałości tabletek	52,00
12.	Badanie ścieralności tabletek	52,00
13.	Badanie czasu rozpadu tabletek, drażetek, kapsułek itp.:	
	a) w roztworze pojedynczym z przygotowaniem roztworu	107,00
	b) w różnych roztworach z przygotowaniem roztworu	160,00
14.	Frakcyjne uwalnianie substancji czynnej z postaci leku:	
	a) uzyskanie pierwszej frakcji (z 6 prób w wodzie)	160,00
	b) uzyskanie każdej następnej frakcji po wyodrębnieniu	107,00
15.	Oznaczanie wielkości cząstek w zawiesinie metodą przechodzenia przez igłę o określonej średnicy	52,00
16.	Oznaczanie zdolności pęcznienia	107,00
17.	Oznaczanie zdolności tworzenia piany (półilościowe)	107,00
18.	Oznaczanie konsystencji penetrometrem	160,00
19.	Oznaczanie czasu topnienia, rozpuszczenia bądź całkowitej deformacji czopków	86,00
20.	Oznaczenie stopnia rozdrobnienia postaci stałych leku (analiza sitowa, za 1 sito)	52,00
21.	Badanie czasu rozpuszczania preparatów iniekcyjnych	52,00
22.	Ocena właściwości organoleptycznych	52,00
23.	Jednolitość dawkowania	obowiązuje upust 50 % od kosztów badania
III.	Sprawdzanie tożsamości i badanie zawartości leku	
1.	Chemiczna próba tożsamości z przygotowaniem próby i odczynnika	107,00
2.	Oznaczenie temperatury topnienia lub krzepnięcia z wzorcem	107,00
3.	Oznaczenie temperatury wrzenia metodą destylacji	160,00
4.	Oznaczenie gęstości:	
	a) wagą Mohra	160,00
	b) piknometrem, wprost	107,00
	c) aerometrem	52,00
5.	Sprawdzenie rozpuszczalności w jednym rozpuszczalniku z określeniem proporcji	52,00
6.	Chromatografia bibułowa:	
	a) wykonanie oznaczenia	212,00
	b) autoradiografia z interpretacją i obliczeniem	260,00
	c) elektroforeza bibułowa	260,00
7.	Chromatografia metodą cienkowarstwową (nałożenie, wywołanie, rozwinięcie, interpretacja):	
	a) chromatografia jednokierunkowa	321,00
	b) chromatografia wielokierunkowa	472,00

	c) dodatkowe przygotowanie płytek	52,00
	d) autoradiografia z interpretacją i obliczeniem	420,00
8.	Badanie właściwości precypitacyjnych (pełne badanie)	107,00
IV.	Sprawdzenie czystości	
1.	Określenie zabarwienia w porównaniu z wzorcem	160,00
2.	Określenie zmętnienia lub zanieczyszczeń nierozpuszczalnych w płynach (z przygotowaniem próby i wzorca)	160,00
3.	Określenie zanieczyszczeń kationami i anionami w porównaniu z wzorcem (całkowite oznaczenie):	
	a) azotanami	160,00
	b) chlorkami	370,00
	c) siarczanami	370,00
	d) solami amonowymi	370,00
	e) arsenem:	
	- bezpośrednio	420,00
	- po mineralizacji	817,00
	f) borem	160,00
	g) magnezem	321,00
	h) potasem	271,00
	i) wapniem	160,00
	j) solami żelaza	370,00
	k) metalami ciężkimi (wg FP):	
	- metoda I	370,00
	- metoda II	582,00
	- metoda III	632,00
4.	Substancje redukujące lub inne zanieczyszczenia	107,00
5.	Substancje redukujące oznaczenie ilościowe	321,00
6.	Substancje zwęglające się	52,00
7.	Strata przy suszeniu	160,00
8.	Sucha pozostałość	160,00
9.	Popiół zwykły lub siarczanowy:	
	a) półilościowo	160,00
	b) ilościowo	321,00
10.	Popiół nierozpuszczalny w HCl	321,00
11.	Oznaczenie skroplenia	107,00

12.	Badanie tłuszczów na zjełczenie	52,00
V.	Badania metodami instrumentalnymi tożsamości, czystości i zawartości substancji czynnych	
1.	Pomiar współczynnika refrakcji	52,00
2.	Badanie polarymetryczne:	
	a) pomiar kąta skręcenia	52,00
	b) skręcalność właściwa lub polarymetryczne oznaczenie zawartości (całość oznaczenia)	370,00
3.	Pomiar pH	107,00
4.	Pomiar lepkości (jedno oznaczenie w jednej temperaturze)	107,00
	a) pomiar lepkości z ustaleniem warunków	525,00
5.	Elektroforeza w żelu:	
	a) wylanie żelu rozdzielającego	
	(cena łącznie z przygotowaniem odczynników):	
	- izokratycznego	582,00
	- gradientowego	687,00
	- dodatkowe wylanie żelu rozbiegowego	420,00
	b) rozdział elektroforetyczny:	
	- denaturacja i redukcja próbki lub wzorca	160,00
	- przygotowanie żelu do rozdziału	160,00
	- wykonanie rozdziału:	
	elektroforeza niskonapięciowa	321,00
	elektroforeza wysokonapięciowa	529,00
	c) barwienie:	
	- odczynnikiem srebrowym	321,00
	- odczynnikiem z błękitem Coomasie	212,00
	- utrwalanie prążków i odbarwienie tła	212,00
	- utrwalanie żelu i suszenie	160,00
6.	Elektroforeza kapilarna:	
	a) przygotowanie kapilary do oznaczeń	52,00
	b) sączenie i odgazowanie buforu rozdzielającego	107,00
	c) rozdział elektroforetyczny jednej substancji	
	(minimum 3-krotne powtórzenie próby i wzorca):	
	- związki o krótkim czasie migracji	321,00
	- związki o długim czasie migracji	582,00

7.	Chromatografia kolumnowa:	
	a) chromatografia prosta	160,00
	b) chromatografia z odbiorem frakcji	260,00
	c) dodatkowe przygotowanie kolumny	107,00
8.	Chromatografia gazowa:	
	a) przygotowanie kolumny:	
	- wypełnienie i kondycjonowanie nowej kolumny	1.108,00
	- rekondycjonowanie kolumny	212,00
	b) wykonanie oznaczenia jakościowego:	
	- związku o krótkim czasie retencji (do 30 min)	160,00
	- substancji o długim czasie retencji	271,00
	c) wykonanie oznaczenia ilościowego:	
	- substancji o krótkim czasie retencji (do 30 min)	321,00
	- substancji o długim czasie retencji	582,00
	d) obliczenie i interpretacja wyników	107,00
	e) adaptacja układu chromatograficznego	806,00
9.	Chromatografia cieczowa wysokosprawna kolumnowa:	
	a) adaptacja układu chromatograficznego:	
	- w układzie izokratycznym	846,00
	- w układzie gradientowym	1.069,00
	- dopracowanie układu rozdzielającego kilku związków w preparatach wieloskładnikowych (w tym zanieczyszczenia)	1.585,00
	b) przygotowanie kolumn do oznaczeń:	
	- faza ruchoma bez buforu	107,00
	- faza ruchoma z buforem	160,00
	c) przygotowanie fazy ruchomej:	
	- dwuskładnikowej	107,00
	- wieloskładnikowej	160,00
	d) wykonanie rozdziału chromatograficznego (próby i wzorca):	
	- oznaczenie jakościowe	370,00
	- wykonanie oznaczenia ilościowego	529,00
	- wykonanie oznaczenia ilościowego w układzie gradientowym	1.424,00

	- analiza o czasie retencji powyżej 30 min doliczyć	260,00
	e) określenie rozdzielczości układu chromatograficznego wg przepisu producenta	472,00
	f) obliczanie wyników i ich interpretacja (dla 1 składnika)	107,00
10.	Badanie spektrofotometryczne i spektrofluorometryczne:	
	a) pomiar absorpcji przy jednej długości fali lub rejestracja widma	52,00
	b) oznaczenie zawartości jednego składnika badaniem spektrofotometrycznym w nadfiolecie lub w zakresie widzialnym, badaniem spektrofluorometrycznym lub wyznaczenie absorbowalności substancji:	
	- bez wzorca	160,00
	- z wzorcem	212,00
	c) badanie w podczerwieni:	
	- rejestracja widma w podczerwieni z oceną porównawczą	212,00
	- wykonanie badania techniką w bromku potasu:	
	- z wzorcem	741,00
	- bez wzorca	420,00
	- wykonanie badania techniką w nujolu w roztworze lub bezpośrednio między płytkami:	
	- z wzorcem	529,00
	- bez wzorca	321,00
11.	Oznaczenie zawartości jednego składnika metodą kolorymetryczną ze ślepą próbą	321,00
12.	Wyznaczenie krzywej kalibracji do oznaczenia kolorymetrycznego	321,00
13.	Badanie metodą absorpcji spektrometrii atomowej:	
	a) bez mineralizacji	1.319,00
	b) po mineralizacji	1.585,00
14.	Oznaczenie przewodności elektrycznej właściwej (5 pomiarów)	189,00
15.	Oznaczenie osmolarności:	
	a) oznaczenie wzorca lub próbki	160,00
	b) próba kontrolna	86,00
16.	Oznaczanie przy użyciu elektrody jonoselektywnej (całość badania)	1.634,00
17.	Badanie fotometryczne:	
	a) oznaczenie w fotometrze płomieniowym jednego kationu	107,00
	b) wyznaczenie krzywej wzorcowej dla jednego kationu	321,00
18.	Oznaczenie polarograficzne (całość oznaczenia):	
	a) metoda dodania wzorca	947,00

	b) metoda krzywej wzorcowej	1.109,00
19.	Oznaczenie voltametryczne na stałych elektrodach (całość oznaczenia):	
	a) metoda dodania wzorca	1.161,00
	b) metoda krzywej wzorcowej	1.428,00
20.	Oznaczenie voltametryczne na wiszącej kropli rtęci (całość oznaczenia):	
	a) metoda dodania wzorca	846,00
	b) metoda krzywej wzorcowej	1.002,00
21.	Oznaczenie densytometryczne z interpretacją wyników	260,00
22.	Pomiar aktywności leków izotopowych	52,00
23.	Badanie preparatu w mikroskopie skanningowym:	
	a) przygotowanie próbki	212,00
	b) wykonanie badania	370,00
	c) wykonanie jednego zdjęcia	52,00
24.	Badanie metodą spektrometrii mas:	
	a) przygotowanie próbki do pomiaru GC/MS	52,00
	b) wykonanie pomiaru:	
	- adaptacja źródła spektrometru mas do stosowanej techniki jonizacji	do 846,00
	- wykonanie akwizycji danych przez spektrometr mas, przegląd widm masowych poszczególnych składników i ich interpretacja zależnie od ilości i stopnia trudności oraz opracowanie wyników	321,00-785,00
	Stosowanie techniki jonizacji:	
	EI - jonizacja elektronowa	
	CI - jonizacja chemiczna (metanem)	
	APCI - jonizacja chemiczna pod ciśnieniem atmosferycznym	
	Metody wprowadzania próbki:	
	GC - chromatograf gazowy	
	DI - sonda bezpośredniego wprowadzenia	
	LC - pompka strzykawkowa	
25.	Badania metodą magnetycznego rezonansu jądrowego:	
	a) przygotowanie roztworu próbki do pomiaru NMR	52,00
	b) wykonanie pomiaru NMR, wykonanie podstawowego widma ¹ H NMR	
	(za godziny pracy operatora na systemie INOVA 500)	722,00
	cena każdej następnej godziny pracy	363,00

	cena pierwszej godziny pracy w badaniach specjalnych (13-C, 15-N, 19-F, 17-O, 31-P, widma 2D COSY, NOESY, PFG-l-H, widma temperaturowe i inne)	1.088,00
	cena każdej następnej godziny pracy	363,00
	c) interpretacja widma	107,00
26.	Badania spektrofluorymetryczne przy użyciu cytometru przepływowego:	
	a) oznaczanie zawartości DNA i białka, przy wzbudzeniu fluorochromów w świetle nadfioletowym (za każdą próbę)	160,00
	b) oznaczanie zawartości innych składników komórkowych za każdy składnik i próbę	86,00
	c) oznaczanie ilościowe subfrakcji limfocytów we krwi ludzkiej standardowym panelem przeciwciał f-my Becton-Dickinson	321,00
27.	Izolacja genu metodą PCR:	
	a) izolacja DNA	1.218,00
	b) oznaczenie czystości DNA	267,00
	c) amplifikacja 1 genu	1.214,00
	d) elektroforeza amplifikatu	1.327,00
	e) analiza obrazu żelu z korektą tła	107,00
	f) analiza densytometryczna amplifikatu	212,00
	g) analiza wielkości amplifikatu	212,00
VI.	Inne oznaczenia ilościowe chemiczne i biochemiczne	
1.	Oznaczenie metodą miareczkową:	
	a) z odczytem wizualnym (całość oznaczenia 1 roztworem mianowanym)	370,00
	b) z odczytem elektrometrycznym	472,00
	c) miareczkowanie w środowisku niewodnym zwykle (pełne oznaczenie)	682,00
	d) miareczkowanie w środowisku niewodnym potencjometryczne (pełne oznaczenie)	953,00
	e) miareczkowanie amperometryczne	472,00
	f) miareczkowanie pH-statyczne	472,00
2.	Oznaczenie bromometryczne i podobne (pełne oznaczenie)	682,00
3.	Oznaczenie metodą wagową (pełne oznaczenie)	472,00
4.	Oznaczenie wody metodą K. Fischera	370,00
5.	Oznaczenie azotu:	
	a) metodą Kjeldahla	1.056,00
	b) aminowego	792,00
6.	Oznaczenie chlorowca lub siarki organicznie związanych (całość oznaczenia)	792,00

7.	Oznaczenie grupy metoksy bądź etoksy (całość oznaczenia)	846,00
8.	Oznaczenie zdolności wiązania HCl (całość oznaczenia)	846,00
9.	Oznaczenie zdolności gaszenia piany	107,00
10.	Oznaczenie etanolu w preparatach (całość oznaczenia)	420,00
11.	Oznaczenie liczby estrowej, kwasowej lub nadtlenkowej (całość oznaczenia)	260,00
12.	Oznaczenie liczby zmydlenia lub jodowej lub Richert/Meisla bądź Poleńskiego (całość oznaczenia)	321,00
13.	Oznaczenie składników niezmydlających się (całość oznaczenia)	260,00
14.	Oznaczenie grupy acetylowej (całość oznaczenia)	321,00
15.	Oznaczenie liczby miedziowej (całość oznaczenia)	321,00
16.	Przeprowadzenie reakcji enzymatycznej	160,00
17.	Oznaczenie olejków lotnych (całość oznaczenia)	370,00
18.	Oznaczenie goryczy	160,00
VII.	Farmakologiczne badania aktywności biologicznej i nieszkodliwości	
1.	Badanie nieszkodliwości preparatów do wstrzyknięć:	
	a) na myszach	212,00
	b) na szczurach	212,00
	c) na świnkach morskich	160,00
	d) na królikach	107,00
2.	Badanie nieszkodliwości preparatów podawanych dożołądkowo na:	
	a) myszach	160,00
	b) szczurach	160,00
	c) świnkach morskich	160,00
3.	Badanie toksyczności (LD ₅₀):	
	a) bez wzorca	2.625,00
	b) z wzorcem	4.204,00
4.	Badanie działania cytotoksycznego (LD ₅₀) na hodowlach komórkowych (całość badania)	2.383,00
5.	Badanie cytotoksyczności wyrobów medycznych na hodowlach komórkowych (całość badania):	
	a) metodą bezpośrednią	1.798,00
	b) metodą pośrednią	2.385,00
6.	Badanie wpływu na żywotność plemników (całość badania)	321,00
7.	Badanie toksyczności wzmożonej na rybach <i>Lebistes reticulatus</i> (całość badania)	212,00
8.	Badanie obecności substancji gorączkotwórczych na królikach (całość badania):	
	a) preparatów o właściwościach antygenowych	846,00

	b) pozostałych	420,00
	c) preparatów izotopowych	1.268,00
9.	Badanie preparatów iniekcyjnych na krążenie krwi i oddech:	
	a) na królikach	1.268,00
	b) na kotach	632,00
	c) na gołębiach	4.612,00
10.	Badanie obecności endotoksyn bakteryjnych w preparatach iniekcyjnych (całość badania)	827,00
11.	Badanie preparatów na obecność ciał histaminopodobnych	718,00
12.	Mianowanie zawartości histaminy w preparatach iniekcyjnych in vivo	1.531,00
13.	Badanie aktywności oksytocyny metodą pomiaru ciśnienia krwi u kogutów	3.490,00
14.	Badanie działania presyjnego preparatów na szczurach:	
	a) badanie jakościowe	1.056,00
	b) badanie ilościowe	4.912,00
15.	Badanie aktywności biologicznej leków wpływających na krzepnięcie krwi:	
	a) metodą graficzną	1.478,00
	b) metodą 3x3	1.690,00
	c) metodą biochemiczną	3.746,00
16.	Badanie agregacji płytek krwi pod wpływem wyrobów medycznych	1.365,00
17.	Badanie adhezji składników krwi na powierzchni tworzyw sztucznych	1.365,00
18.	Badanie właściwości trombogennych tworzyw sztucznych w krążeniu pozaustrojowym	1.365,00
19.	Badanie właściwości antygenowych preparatów do wstrzyknięć:	
	a) jednorazowe	260,00
	b) wielokrotne	846,00
20.	Badanie działania uczulającego:	
	a) podanie naskórne	3.375,00
	b) podanie śródskórne	4.093,00
21.	Badanie preparatów zwiększających wydzielanie soku trzustkowego (całość badania)	6.075,00
22.	Badanie działania miejscowo-drażniącego na królikach:	
	a) podanie do worka spojówkowego:	
	- jednorazowe	212,00
	- wielokrotne	321,00
	b) podanie śródskórne	2.007,00
	c) podanie naskórne:	
	- jednokrotne	2.007,00

	- wielokrotne	3.700,00
23.	Badanie na królikach działania hipoglikemicznego preparatów o przedłużonym działaniu	4.276,00
24.	Badanie aktywności biologicznej insuliny na myszach	3.700,00
25.	Badanie działania gonadotropowego na szczurach	4.805,00
26.	Oznaczenie:	
	a) wychwytu radionuklidu w określonych organach zwierząt	260,00
	b) cząstkowej dystrybucji radionuklidu w organizmie zwierząt	792,00
	c) całkowitej dystrybucji radionuklidu w organizmie zwierząt	2.375,00
27.	Oznaczenie biologicznego półokresu wydalania	422,00
28.	Oznaczenie kinetyki zmian względnej zawartości radionuklidu w określonych organach zwierząt	1.161,00
29.	Wykonanie scyntygramu rozkładu radioaktywności w ciele zwierząt z użyciem aparatu gammagrafii	212,00
30.	Badanie działania hemolitycznego wyciągów z tworzyw sztucznych	529,00
31.	Badanie działania hemolizującego wyrobów medycznych metodą bezpośrednią	632,00
32.	Test hemaglutynacji czynnej - miano przeciwciał anty SRBC (całość badania)	1.640,00
33.	Test rozetkowy (całość badania)	2.587,00
34.	Badanie przeżywalności tymocytów myszy w hodowlach z hydrokortyzonem (całość badania)	1.168,00
35.	Oznaczenie obecności przeciwciał przeciwko HIV I/HIV II	890,00
36.	Oznaczenie obecności antygenu HBS	634,00
37.	Badanie pasków testowych do oznaczania glukozy we krwi kapilarnej	2.171,00
38.	Badanie pasków testowych do oznaczania parametrów moczu (za 1 parametr)	1.810,00
39.	Badanie innych pasków testowych (za 1 parametr)	1.810,00
40.	Badanie aktywności przeciwwirusowej interferonów	7.465,00
41.	Badanie aktywności biologicznej czynników wzrostowych	7.465,00
VIII.	Mikrobiologiczne badania jałowości, czystości i zawartości substancji czynnych	
1.	Oznaczenie ilościowe antybiotyku metodą dyfuzyjną w preparacie prostym	924,00
2.	Oznaczenie ilościowe jednego antybiotyku w preparacie złożonym:	
	a) mikrobiologiczną metodą dyfuzyjną	1.008,00
	b) mikrobiologiczną metodą turbidymetryczną	1.478,00
3.	Przygotowanie 1 podłoża ze sterylizacją:	
	a) złożenie podłoża	529,00
	b) przygotowanie z gotowego kitu	260,00
4.	Mikrobiologiczne oznaczenie ilościowe metodą probówkową lub płytkową jednej witaminy	1.008,00

5.	Badanie zahamowania stref wzrostu bakterii z przygotowaniem szczepów i podłoży	741,00
6.	Przygotowanie szczepu testowego do oznaczeń	52,00
7.	Badanie aktywności przeciwbakteryjnej:	
	a) badanie wrażliwości bakterii (MIC) dla 1 antybiotyku na 1-10 szczepów na podłożu płynnym	687,00
	b) badanie wrażliwości bakterii (MIC) dla 1 antybiotyku na 1-10 szczepów na podłożu agarowym	632,00
	c) badanie działania bakteriobójczego (MBC) dla 1 antybiotyku dla 1-5 szczepów	1.006,00
8.	Badanie skuteczności działania preparatu antyseptycznego:	
	a) według Normy Europejskiej EN 1040	1.514,00
	b) według Normy Europejskiej EN 1275	2.001,00
	c) według Normy Europejskiej EN 1276	3.488,00
	d) według Normy Europejskiej EN 1650	2.854,00
	e) według projektu Normy Europejskiej prEN 12054	3.589,00
9.	Badanie skuteczności działania środków konserwujących (test konserwacji)	1.426,00
10.	Badanie żywotności kultur bakteryjnych	236,00
11.	Badanie homogenności kultur bakteryjnych	236,00
12.	Badanie jałowości preparatów iniekcyjnych metodą posiewu bezpośredniego:	
	a) preparatów "zimnych"	321,00
	b) preparatów radioizotopowych	370,00
13.	Badanie jałowości preparatów iniekcyjnych zawierających antybiotyki metodą rozcieńczeń	472,00
14.	Badanie jałowości metodą filtrów membranowych:	
	a) badanie maści, emulsji, preparatów z antybiotykiem lub środkiem konserwującym	792,00
	b) badanie innych preparatów	661,00
15.	Badanie jałowości wyrobów medycznych	687,00
16.	Badanie jałowości płynów (> = 100 ml) w układzie zamkniętym	808,00
17.	Oznaczanie czystości mikrobiologicznej preparatów doustnych i zewnętrznych metodą filtrów membranowych z przygotowaniem podłoży	2.508,00
18.	Identyfikacja bakterii lub grzybów (jeden izolat)	321,00
19.	Oznaczenie czystości mikrobiologicznej preparatów doustnych i zewnętrznych metodą posiewu bezpośredniego z przygotowaniem podłoży	1.848,00
	a) badanie obecności bakterii beztlenowych	462,00
20.	Oznaczanie przepuszczalności dla bakterii materiałów do opakowań	748,00
IX.	Badanie surowców roślinnych i mieszanek zielonkowych	
1.	Oznaczenie tożsamości pojedynczych surowców roślinnych:	

	a) surowce farmakopealne	52,00
	b) surowiec inny	107,00
2.	Oznaczenie tożsamości składników w mieszance surowców pociętych (pełne badanie):	
	a) w mieszance dwuskładnikowej	107,00
	b) za każdy następny składnik	52,00
3.	Oznaczenie tożsamości składników surowców sproszkowanych (pełne badanie):	
	a) surowiec pojedynczy	321,00
	b) w mieszance dwuskładnikowej	422,00
	c) za każdy następny składnik	107,00
4.	Oznaczenie ilościowe metodą morfologiczną jednego składnika w mieszance 2 lub 3 surowców pociętych:	
	a) proste	107,00
	b) złożone	212,00
5.	Oznaczenie stopnia rozdrobnienia i rozkruszu	160,00
6.	Oznaczenie zanieczyszczeń szkodnikami żywymi i martwymi	107,00
7.	Oznaczenie zanieczyszczeń mineralnych	107,00
8.	Oznaczenie zanieczyszczeń fragmentami roślin szkodliwych	52,00
9.	Oznaczenie zanieczyszczeń innymi częściami roślinnymi	107,00
10.	Oznaczenie zanieczyszczeń organicznych	107,00
11.	Oznaczenie zawartości surowca o niewłaściwych cechach	107,00
X.	Badanie materiałów stomatologicznych i badania zbliżone	
1.	Oznaczenie pelzania amalgamatów dentystycznych:	
	a) sporządzenie kształtek do badań	298,00
	b) wykonanie pomiarów	298,00
2.	Oznaczenie zmiany wymiarów liniowych podczas twardnienia lub polimeryzacji:	
	a) sporządzenie kształtek do badań	298,00
	b) wykonanie pomiarów	241,00
3.	Organoleptyczna ocena właściwości materiałów stomatologicznych lub ich komponentów	298,00
4.	Ocena właściwości użytkowych materiałów stomatologicznych	132,00
5.	Oznaczenie płynięcia wosków dentystycznych:	
	a) wykonanie kształtek	506,00
	b) wykonanie testu w 3 temperaturach	241,00
	c) pomiar płynięcia dla 3 temperatur	160,00
6.	Oznaczenie rozszerzalności liniowej wosków dentystycznych:	

	a) przygotowanie form do badań i wykonanie kształtek	741,00
	b) pomiar rozszerzalności w 3 temperaturach	298,00
7.	Ocena procesu mieszania komponentów materiałów stomatologicznych	212,00
8.	Ocena procesu polimeryzacji (twardnienia lub polikondensacji) materiałów stomatologicznych	298,00
9.	Oznaczenie czasu trwania plastyczności (czasu trwania zdolności do obróbki) materiałów wyciskowych - przy użyciu penetrometru:	
	a) kalibracja aparatu	132,00
	b) wykonanie pomiarów	298,00
10.	Ocena zdolności odtwarzania kształtów przez materiały wyciskowe:	
	a) przygotowanie formy	132,00
	b) wykonanie wycisku	132,00
	c) ocena odwzorowania linii	132,00
11.	Ocena zgodności materiałów wyciskowych z gipsem:	
	a) oznaczenie czasu twardnienia gipsu	132,00
	b) przygotowanie materiału wyciskowego	132,00
	c) wykonanie odlewu gipsowego	132,00
	d) ocena odwzorowania linii	132,00
12.	Oznaczenie odprężenia elastycznego materiałów wyciskowych:	
	a) wykonanie kształtki	298,00
	b) wykonanie pomiarów	298,00
13.	Oznaczenie zdolności do wytłaczania (przetłoczenia) materiałów stomatologicznych	298,00
14.	Oznaczenie temperatury żelowania agarowych materiałów wyciskowych	298,00
15.	Oznaczenie odkształcenia trwałego materiału wyciskowego pod działaniem stałej osiowej siły ściskającej:	
	a) wykonanie kształtki	298,00
	b) wykonanie testu	298,00
	c) wykonanie pomiarów odkształcenia	298,00
16.	Oznaczenie wytrzymałości na zgniatanie - bez mechanicznej obróbki kształtki:	
	a) wykonanie kształtki	298,00
	b) wykonanie badań za pomocą maszyny wytrzymałościowej	605,00
17.	Oznaczenie wytrzymałości na zgniatanie - z mechaniczną obróbką kształtek:	
	a) wykonanie kształtki	298,00
	b) szlifowanie i pomiary kształtki	298,00
	c) wykonanie pomiarów za pomocą maszyny wytrzymałościowej	605,00
18.	Określenie konsystencji standardowej cementów dentystycznych	605,00

19.	Oznaczenie czasu wiązania materiałów stomatologicznych	
	- za pomocą penetrometru	241,00
20.	Oznaczenie nieprzezroczystości (współczynnika kontrastu) stomatologicznych materiałów estetycznych:	
	a) wykonanie kształtek	298,00
	b) wykonanie pomiarów	506,00
21.	Oznaczenie rozpuszczalności cementów dentystycznych	
	- metodą spektrofotometrycznego pomiaru stężenia jonów fosforanowych:	
	a) wykonanie kształtek	298,00
	b) przygotowanie wzorca	132,00
	c) przygotowanie odczynników (4)	160,00
	d) wykonanie oznaczenia spektrofotometrycznego	160,00
22.	Oznaczenie grubości błony materiałów podkładowych:	
	a) kalibracja aparatu	52,00
	b) wykonanie oznaczenia	298,00
23.	Ocena stabilności monomeru	132,00
24.	Ocena zgodności barwy i odcienia z wzorcem lub zgodności barwy i odcienia dwóch różnych serii	86,00
25.	Ocena porowatości materiału z tworzywa sztucznego	86,00
26.	Oznaczenie sorpcji i rozpuszczalności materiałów z tworzyw sztucznych:	
	a) polimeryzacja materiału i wykonanie kształtek	506,00
	b) wykonanie pomiarów	506,00
27.	Oznaczenie wytrzymałości na łamanie i ugięcia pod obciążeniem:	
	a) wykonanie formy jednorazowej, polimeryzacja materiału, wykonanie i oszlifowanie kształtek	1.268,00
	b) wykonanie pomiarów za pomocą maszyny wytrzymałościowej	605,00
28.	Oznaczenie odkształcenia sprężystego materiału wyciskowego pod działaniem osiowej siły zgniatającej:	
	a) wykonanie kształtek	298,00
	b) wykonanie testu i pomiar odkształcenia	298,00
29.	Oznaczenie arsenu w materiałach stomatologicznych:	
	a) wykonanie kształtek	298,00
	b) rozkruszenie i przesianie próbek, wykonanie ekstrakcji	86,00
	c) przygotowanie roztworów wzorcowych arsenu	160,00
	d) przygotowanie odczynników (4)	212,00
	e) wydzielenie i absorbcja AsH_3	86,00

	f) wyznaczenie krzywej analitycznej (kalibracji)	342,00
	g) kolorymetryczne oznaczenie arsenu	160,00
30.	Oznaczenie trwałości barwy i odcienia tworzyw sztucznych:	
	a) bez wykonywania kształtek do badań	212,00
	b) z wykonaniem kształtek	298,00
31.	Oznaczenie wytrzymałości połączeń sztucznych zębów z tworzywem:	
	a) wykonanie formy, polimeryzacja materiału i wykonanie próbki	1.478,00
	b) wykonanie pomiarów za pomocą maszyny wytrzymałościowej	605,00
32.	Oznaczenie konsystencji	212,00
33.	Oznaczenie ołowiu w materiałach stomatologicznych:	
	a) wykonanie próbek	298,00
	b) rozkruszenie i przesianie próbek, ekstrakcja próbek	86,00
34.	Ocena kształtów i wymiarów - porównanie z opisem technicznym	212,00
35.	Ocena jakości wykonania wyrobów używanych w technice dentystycznej	132,00
36.	Ocena polerowalności powierzchni materiałów stomatologicznych:	
	a) wykonanie kształtek	298,00
	b) polerowanie kształtek i ocena polerowalności	132,00
37.	Oznaczenie stabilności wymiarów liniowych zębów z tworzyw sztucznych:	
	a) wykonanie próbek	298,00
	b) szlifowanie i polerowanie równoległych powierzchni próbek	298,00
	c) wykonanie pomiarów	132,00
38.	Oznaczenie rozpuszczalności i rozpadu cementów - metodą wagową:	
	a) wykonanie kształtek	298,00
	b) wykonanie pomiarów (oznaczenie wagowe)	212,00
39.	Oznaczenie czasu trwania plastyczności (czasu zdolności do obróbki) materiałów stomatologicznych - metodą termograficzną:	
	a) kalibracja aparatury i określenie warunków pomiaru	212,00
	b) wykonanie pomiarów	298,00
40.	Oznaczenie czasu polimeryzacji (wiązania) materiałów stomatologicznych - metodą termograficzną:	
	a) kalibracja aparatury i określenie warunków pomiaru	212,00
	b) kondycjonowanie formy i materiałów	132,00
	c) wykonanie pomiarów	298,00
41.	Oznaczenie odporności na polimeryzację pod wpływem światła	298,00

42.	Oznaczenie głębokości polimeryzacji materiałów światłoutwardzalnych:	
	a) polimeryzacja materiału	298,00
	b) wykonanie pomiarów	132,00
43.	Oznaczenie pochłaniania promieniowania rentgenowskiego przez materiały stomatologiczne:	
	a) wykonanie kształtek	298,00
	b) wykonanie rentgenogramu i pomiar gęstości optycznej (Foton)	506,00
44.	Oznaczenie czasu trwania plastyczności (czasu zdolności do obróbki)	
	- pomiarem zmian konsystencji w funkcji czasu	370,00
45.	Oznaczenie czasu trwania plastyczności (czasu zdolności do obróbki) elastomerowych materiałów wyciskowych - metodą wciskania krążków:	
	a) kalibracja aparatu	298,00
	b) dobór warunków pomiaru (obciążenia i powierzchni krążków)	298,00
	c) zagłębienie krążków w plastycznym materiale	298,00
	d) pomiar zagłębienia, wykonanie krzywej analitycznej i obliczeń	298,00
46.	Oznaczenie zmian wymiarów liniowych materiałów wyciskowych:	
	- za pomocą komparatora Abbe'go (bez wykonywania próbek/ próbki po badaniu zdolności odtwarzania kształtów)	298,00
47.	Ocena jakości wykonania otworów diaterycznych	132,00
48.	Ocena odporności materiałów na gwałtowne zmiany temperatury	212,00
49.	Oznaczenie porowatości materiałów ceramicznych - z użyciem mikroskopu:	
	a) wykonanie próbki	298,00
	b) zatopienie próbki w tworzywie i polimeryzacja tworzywa	212,00
	c) wykonanie szlif (zglądu)	298,00
	d) ocena porowatości	298,00
50.	Określenie konsystencji gipsów dentystycznych	212,00
51.	Oznaczenie czasu, po którym zaczyn gipsowo-wodny gipsu dentystycznego nadaje się do odlewania	212,00
52.	Oznaczenie rozszerzalności przy twardnieniu (wiązaniu) gipsów dentystycznych:	
	a) wykonanie odlewu	298,00
	b) wykonanie pomiarów rozszerzalności	212,00
53.	Ocena odtwarzania wzoru przez gipsy dentystyczne:	
	a) wykonanie odlewu	298,00
	b) ocena odtworzenia wzoru	86,00
54.	Oznaczenie odporności na polimeryzację pod wpływem światła	
	- metodą termograficzną:	

	a) kalibracja aparatury i określenie warunków pomiaru	298,00
	b) regulacja źródła światła	132,00
	c) wykonanie pomiarów	298,00
55.	Oznaczenie czasu polimeryzacji (wiązania) materiałów światłoutwardzalnych - metodą termograficzną:	
	a) kalibracja aparatury i określenie warunków pomiaru	298,00
	b) kondycjonowanie form i materiałów	132,00
	c) regulacja źródła światła	132,00
	d) wykonanie pomiarów	298,00
56.	Oznaczenie grubości niespolimeryzowanej warstwy	
	- za pomocą mikroskopu:	
	a) polimeryzacja materiału	132,00
	b) wykonanie pomiarów	212,00
57.	Oznaczenie przezierności tworzyw sztucznych (bez wykonywania próbek)	212,00
58.	Oznaczenie czasu trwania plastyczności (czasu zdolności do obróbki)	
	- za pomocą penetrometru	298,00
59.	Oznaczenie głębokości polimeryzacji światłem	
	- metodą pomiaru mikrotwardości aparatem Vickersa:	
	a) wykonanie kształtek	298,00
	b) wykonanie pomiarów mikrotwardości i obliczeń	422,00
60.	Ocena właściwości "reologicznych" preparatów do wytrawiania szkliwa	212,00
61.	Sporządzenie modelu na kształtki metodą obróbki mechanicznej lub wymagające wykonania formy:	
	a) proste	298,00
	b) złożone	506,00
62.	Sporządzenie modelu kształtki metodami stosowanymi w technice dentystycznej wymagające wykonania formy jednorazowej:	
	a) proste	748,00
	b) złożone	1.478,00
63.	Określenie bicia osiowego wiertła dentystycznego	132,00
64.	Określenie bicia osiowego wiertła dentystycznego po przyłożeniu siły	298,00

UWAGA!: W przypadku zestawów materiałów stomatologicznych składających się z wielu różnych materiałów o zbliżonym składzie chemicznym i identycznym zastosowaniu różniących się jedynie odcieniem barwnym - za każdy odcień barwny dolicza się 20 % ceny badania.

W przypadku materiałów stomatologicznych o zbliżonym składzie i identycznym zastosowaniu, a różniących się sposobem pakowania, np. proszek/kapsułki dozowane czy pojemniki strzykawkowe/tipsy, dolicza się 20 % ceny badania.

UZASADNIENIE

Niniejszy projekt rozporządzenia stanowi wykonanie upoważnienia ustawowego zawartego w art. 22 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą”.

Dotychczas, przedmiotową materię regulowało rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 maja 2003 r. w sprawie jednostek organizacyjnych, które prowadzą badania jakościowe produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych, oraz opłat pobieranych za te badania (Dz. U. Nr 105, poz. 995 i z 2013 r. poz. 42).

W związku z wejściem w życie ustawy z dnia ... o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. ...), zmianie uległ art. 22 nowelizowanej ustawy. Przepis zawierający upoważnienie do wydania przedmiotowego rozporządzenia zmienił swoje oznaczenie (z ust. 3 na ust. 2), a ponadto nieaktualne stało się dotychczasowe zawarte w nim odesłanie do art. 8 ust. 1a pkt 3. Mianowicie w/w nowelizacja ustawy nadała nowe brzmienie całemu art. 8 ustawy, w związku z czym nie zawiera on już ust. 1a. Tym samym zaszło tzw. pośrednie uchylene poprzedniego rozporządzenia regulującego przedmiotową materię.

Projekt nie zawiera przepisów technicznych w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039 i z 2004 r. Nr 65, poz. 597), nie podlega zatem procedurze notyfikacji.

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI (OSR)

1. Podmioty, na które oddziałuje projektowana regulacja

Przedmiotowy projekt będzie oddziaływał na podmioty odpowiedzialne oraz określone instytuty badawcze oraz laboratoria kontroli jakości leków.

2. Konsultacje społeczne

Przedmiotowy projekt zostanie skonsultowany z uczelniami medycznymi, samorządami zawodów medycznych oraz innymi organizacjami zrzeszającymi osoby wykonujące zawody medyczne, organizacjami zrzeszającymi przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego, a także ze zrzeszeniami pacjentów, w tym z następującymi podmiotami:

- 1) Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 2) Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Toruniu – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 3) Uniwersytetem Medycznym w Gdańsku – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 4) Śląskim Uniwersytetem Medycznym w Katowicach – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 5) Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 6) Uniwersytetem Medycznym w Łodzi – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 7) Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 8) Warszawskim Uniwersytetem Medycznym – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 9) Business Centre Club;
- 10) Federacją Pacjentów Polskich;
- 11) Federacją Związków Zawodowych Pracowników Ochrony Zdrowia i Pomocy Społecznej;
- 12) Federacją „Porozumienie Zielonogórskie”;
- 13) Forum Związków Zawodowych;
- 14) Izbą Gospodarczą „Farmacja Polska”;
- 15) Izbą Gospodarczą „Apteka Polska”;
- 16) Krajową Izbą Lekarsko-Weterynaryjną;
- 17) Krajowym Sekretariatem Ochrony Zdrowia NSZZ „Solidarność 80”;

- 18) Krajowym Związkiem Zawodowym Pracowników Medycznych Laboratoriów Diagnostycznych;
- 19) Pracodawcami RP;
- 20) Naczelną Izbą Aptekarską;
- 21) Naczelną Izbą Lekarską;
- 22) Naczelną Izbą Pielęgniarek i Położnych;
- 23) Krajową Izbą Diagnostów Laboratoryjnych;
- 24) Ogólnopolskim Porozumieniem Związków Zawodowych;
- 25) Ogólnopolską Izbą Gospodarczą POLMED;
- 26) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
- 27) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Pielęgniarek i Położnych;
- 28) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
- 29) Polską Konfederacją Pracodawców Prywatnych Lewiatan;
- 30) Polską Izbą Handlu;
- 31) Polską Izbą Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych POLFARMED;
- 32) Polską Izbą Zielarsko-Medyczną i Drogerijną;
- 33) Polskim Stowarzyszeniem Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych;
- 34) Polskim Towarzystwem Medycyny Rodzinnej;
- 35) Polskim Związkiem Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego;
- 36) Polskim Związkiem Producentów Leków bez Recepty PASMI;
- 37) Polsko-Niemiecką Izbą Przemysłowo-Handlową;
- 38) Sekretariatem Ochrony Zdrowia Komisji Krajowej NSZZ „Solidarność”;
- 39) Stowarzyszeniem Farmaceutów Szpitalnych;
- 40) Stowarzyszeniem Importerów Równoległych Produktów Leczniczych;
- 41) Stowarzyszeniem na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce;
- 42) Stowarzyszeniem Magistrów i Techników Farmacji;
- 43) Związkiem Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych „INFARMA”;
- 44) Związkiem Pracodawców Branży Zoologicznej HOBBY FLORA ZOO;
- 45) Związkiem Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych;

- 46) Związkiem Pracodawców Ochrony Zdrowia „Wielkopolskie Porozumienie Zielonogórskie”;
- 47) Związkiem Zawodowym Techników Farmaceutycznych R.P.;
- 48) Związkiem Rzemiosła Polskiego.

Wyniki konsultacji zostaną omówione, w niniejszej ocenie, po ich zakończeniu.

Zgodnie z art. 5 ustawy z dnia 7 lipca 2005 r. o działalności lobbingowej w procesie stanowienia prawa (Dz. U. Nr 169, poz. 1414, z późn. zm.), z chwilą przekazania niniejszego projektu do uzgodnień z członkami Rady Ministrów, zostanie on opublikowany w Biuletynie Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia oraz, zgodnie z uchwałą nr 49 Rady Ministrów z dnia 19 marca 2002 r. – Regulamin pracy Rady Ministrów (M.P. Nr 13, poz. 221, z późn. zm.), w Biuletynie Informacji Publicznej Rządowego Centrum Legislacji.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych, w tym na budżet państwa i budżety jednostek samorządu terytorialnego

Nie przewiduje się bezpośredniego wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na sektor finansów publicznych.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na proporcje i wielkość zatrudnienia.

5. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki, w tym na funkcjonowanie przedsiębiorstw

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na aspekty związane z konkurencyjnością gospodarki oraz funkcjonowanie przedsiębiorstw, ponieważ określony załącznikiem do projektowanego rozporządzenia cennik nie uległ zmianie w stosunku do cennika dotychczasowego.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionalny

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie zmian legislacyjnych na sytuację i rozwój regionalny.

7. Wpływ regulacji na ochronę zdrowia i zmniejszenie ryzyka chorób

Nie przewiduje się bezpośredniego wpływu wejścia w życie przedmiotowego projektu na stan zdrowia społeczeństwa.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

**w sprawie sposobu i trybu sprawowania nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania
produktów leczniczych weterynaryjnych**

Na podstawie art. 24 ust. 13 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa:

- 1) szczegółowy sposób i tryb sprawowania nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych;
- 2) zakres danych objętych określonymi dokumentami, innymi niż formularz, o którym mowa w pkt 3, sporządzanymi w procesie sprawowania nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych;
- 3) wzór formularza zgłoszenia pojedynczego przypadku działania niepożądanego produktu leczniczego weterynaryjnego.

§ 2. Ilekroć w rozporządzeniu jest mowa o:

- 1) ustawie – rozumie się przez to ustawę z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne;
- 2) Urzędzie – rozumie się przez to Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych;
- 3) raporcie bieżącym – rozumie się przez to informację zgłoszoną przez podmiot odpowiedzialny do Urzędu opisującą działanie niepożądane produktu leczniczego weterynaryjnego, przy czym źródłem tej informacji nie jest badanie kliniczne;
- 4) zgłoszeniu spontanicznym – rozumie się przez to każdą informację zgłoszoną przez lekarza weterynarii, opiekuna zwierząt lub inną osobę – do Urzędu, podmiotu

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 listopada 2011 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 248, poz. 1495 i Nr 284, poz. 1672).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679, z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696, z 2012 r. poz. 1342 i poz. 1544 oraz z ... poz. ...

odpowiedzialnego, o którym mowa w art. 2 pkt 24 ustawy, lub innego podmiotu – opisującą działanie niepożądane produktu leczniczego weterynaryjnego, przy czym źródłem tej informacji nie jest badanie kliniczne;

- 5) systemie Eudravigilance Veterinary – rozumie się przez to system wymiany informacji o działaniach niepożądanych, o których mowa w art. 49 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i nadzoru nad nimi oraz ustanawiającego Europejską Agencję Leków (Dz. Urz. UE L 136 z 30.04.2004, str. 1; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne rozdz. 13, t. 34, str. 229), zwanego dalej „rozporządzeniem 726/2004/WE”.

§ 3. W ramach sprawowania nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych Prezes Urzędu:

- 1) zbiera i analizuje, w tym przeprowadza ocenę przyczynowo-skutkową, zgłoszenia spontaniczne oraz raporty bieżące, o których mowa w art. 24 ust. 1 pkt 4 ustawy dotyczące:
 - a) podejrzeń działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego weterynaryjnego, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Weterynaryjnego,
 - b) podejrzeń działań niepożądanych produktów leczniczych weterynaryjnych po zastosowaniu produktu niezgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Weterynaryjnego,
 - c) spodziewanych działań niepożądanych produktów leczniczych weterynaryjnych oraz zwiększonej częstości ich występowania,
 - d) działań niepożądanych produktów leczniczych weterynaryjnych obserwowanych u ludzi, które wystąpiły w wyniku ekspozycji na te produkty,
 - e) podejrzeń braku spodziewanej skuteczności produktu leczniczego weterynaryjnego,
 - f) przypadków podejrzeń przeniesienia, za pośrednictwem produktu leczniczego weterynaryjnego, czynnika zakaźnego,
 - g) przypadków podejrzeń zagrożeń dla środowiska związanych z zastosowaniem produktu leczniczego weterynaryjnego,
 - h) przypadków podejrzeń, że wyznaczony okres karencji jest niewystarczający;
- 2) przekazuje niezwłocznie podmiotowi odpowiedzialnemu, w formie elektronicznej, kopie zgłoszeń spontanicznych o działaniach niepożądanych, pochodzące z terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, przy czym kopie zgłoszeń ciężkich niepożądanych działań

- zgłasza nie później niż w ciągu 15 dni od powzięcia informacji o ich wystąpieniu;
- 3) przekazuje do bazy danych Eudragilance Veterinary zgłoszenia przypadków działań niepożądanych produktów leczniczych weterynaryjnych pochodzące z terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, przy czym zgłoszenia ciężkich niepożądanych działań przekazuje nie później niż w ciągu 15 dni od powzięcia informacji o ich wystąpieniu;
 - 4) zbiera i przeprowadza ocenę raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych, o których mowa w art. 24 ust. 1 pkt 4 ustawy;
 - 5) prowadzi bazę danych obejmującą zgłoszenia działań niepożądanych produktów leczniczych weterynaryjnych, pochodzące z terytorium Rzeczypospolitej Polskiej;
 - 6) gromadzi dane o sprzedaży produktów leczniczych weterynaryjnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, przesyłane przez podmiot odpowiedzialny, jeżeli jest to możliwe.

§ 4. 1. W ramach obowiązków wynikających z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych, o których mowa w art. 24 ust. 1 ustawy, podmiot odpowiedzialny zapewnia:

- 1) zbieranie i zestawianie informacji o wszystkich podejrzaniach co do działań niepożądanych produktów leczniczych weterynaryjnych zgłaszanych do podmiotu odpowiedzialnego, ze szczególnym uwzględnieniem informacji dotyczących:
 - a) podejrzeń działań niepożądanych po zastosowaniu produktów leczniczych weterynaryjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Weterynaryjnego,
 - b) podejrzeń działań niepożądanych produktów leczniczych weterynaryjnych po ich zastosowaniu niezgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Weterynaryjnego,
 - c) spodziewanych działań niepożądanych produktów leczniczych weterynaryjnych oraz zwiększonej częstości ich występowania,
 - d) działań niepożądanych produktów leczniczych weterynaryjnych obserwowanych u ludzi, które wystąpiły w wyniku ekspozycji na te produkty,
 - e) podejrzeń braku spodziewanej skuteczności produktu leczniczego weterynaryjnego,
 - f) podejrzeń przypadków przeniesienia, za pośrednictwem produktu leczniczego weterynaryjnego, czynnika zakaźnego,
 - g) podejrzeń zagrożeń dla środowiska związanych z zastosowaniem produktu leczniczego weterynaryjnego,
 - h) podejrzeń, że wyznaczony okres karencji jest niewystarczający;
- 2) ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego po otrzymaniu

pozwolenia, w tym ocenę podejrzeń działań niepożądanych, ocenę niezgodnego z przeznaczeniem stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego, ocenę doniesień wskazujących, że wyznaczony okres karencji jest niewłaściwy, ocenę toksycznego wpływu na środowisko oraz przedstawianie opracowań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych;

3) udzielenie szybkiej i pełnej odpowiedzi na każde wezwanie Prezesa Urzędu o przekazanie dodatkowych informacji niezbędnych do oceny korzyści oraz zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego weterynaryjnego;

4) aby każda informacja odnosząca się do oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego była niezwłocznie zgłaszana Prezesowi Urzędu.

§ 5. Raporty bieżące, przygotowywane przez podmiot odpowiedzialny, obejmują:

1) zgłoszenia spontaniczne, lub

2) dane z literatury fachowej, lub

3) dane dotyczące działań niepożądanych uzyskane w wyniku prowadzenia badań, otrzymane po uzyskaniu pozwolenia.

§ 6. 1. Raport bieżący, dotyczący obserwowanego u zwierzęcia działania niepożądanego produktu leczniczego weterynaryjnego, zawiera:

1) imię i nazwisko osoby przekazującej raport w imieniu podmiotu odpowiedzialnego, wraz z adresem, numerem telefonu i faksu;

2) numer zgłoszenia nadany przez podmiot odpowiedzialny;

3) datę otrzymania zgłoszenia przez podmiot odpowiedzialny lub wskazanie osoby działającej w imieniu tego podmiotu;

4) informacje na temat rodzaju zgłoszenia (zgłoszenie spontaniczne, zgłoszenie literaturowe);

5) dane osoby, która zgłosiła przypadek: nazwisko, adres, zawód, specjalizacja;

6) wskazanie kraju, w którym wystąpiła reakcja;

7) wskazanie kraju, w którym produkt leczniczy weterynaryjny został nabyty;

8) liczbę zwierząt poddanych leczeniu produktem leczniczym weterynaryjnym;

9) opis zwierząt, u których zaobserwowano objawy działania niepożądanego, z podaniem:

a) gatunku,

b) rasy,

c) płci,

d) wieku,

- e) masy ciała;
- 10) nazwę produktu leczniczego weterynaryjnego oraz jego nazwę powszechnie stosowaną;
- 11) numer pozwolenia;
- 12) kod międzynarodowej klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej produktów leczniczych weterynaryjnych (ATCvet);
- 13) postać farmaceutyczną produktu leczniczego weterynaryjnego;
- 14) numer serii produktu leczniczego weterynaryjnego;
- 15) termin ważności produktu leczniczego weterynaryjnego, jeżeli dotyczy;
- 16) warunki przechowywania produktu leczniczego weterynaryjnego, jeżeli dotyczy;
- 17) wskazanie czy produkt zastosował lekarz weterynarii, właściciel, posiadacz zwierzęcia albo inna wskazana osoba;
- 18) powód podania produktu leczniczego weterynaryjnego łącznie z diagnozą;
- 19) zastosowaną dawkę i częstość podawania produktu leczniczego weterynaryjnego, jeżeli dotyczy;
- 20) drogę podania produktu leczniczego weterynaryjnego;
- 21) datę rozpoczęcia leczenia;
- 22) datę zakończenia leczenia lub długość leczenia;
- 23) czas pomiędzy podaniem produktu leczniczego weterynaryjnego a wystąpieniem objawów;
- 24) działania podjęte po zaobserwowaniu objawów (np. zmniejszenie dawki, zaprzestanie podawania);
- 25) informacje o wcześniej obserwowanych reakcjach na zastosowany produkt leczniczy weterynaryjny, łącznie z datą wcześniejszego leczenia, opisem obserwowanej reakcji i zakończeniem reakcji, jeżeli dotyczy;
- 26) informacje na temat produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych podawanych jednocześnie, jeżeli dotyczy, w tym:
 - a) nazwę tego produktu oraz jego nazwę powszechnie stosowaną,
 - b) numer pozwolenia,
 - c) kod międzynarodowej klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej produktów leczniczych weterynaryjnych (ATCvet),
 - d) postać farmaceutyczną,
 - e) numer serii produktu,
 - f) termin ważności, jeżeli dotyczy,
 - g) warunki przechowywania, jeżeli dotyczy,

- h) wskazanie czy produkt zastosował lekarz weterynarii, właściciel, posiadacz zwierzęcia albo inna wskazana osoba,
 - i) drogę podania,
 - j) datę rozpoczęcia leczenia,
 - k) datę zakończenia leczenia lub długość leczenia,
 - l) inne informacje na temat produktu podawanego jednocześnie, jeżeli dotyczy;
- 27) informacje ma temat zaobserwowanego działania niepożądanego, zawierające:
- a) opis zaobserwowanego działania niepożądanego produktu leczniczego weterynaryjnego, włącznie z lokalizacją, stopniem ciężkości i objawami klinicznymi,
 - b) datę wystąpienia objawów,
 - c) datę ustąpienia objawów lub czas trwania działania niepożądanego,
 - d) opis leczenia/działań podjętych po zaobserwowaniu działania niepożądanego produktu leczniczego weterynaryjnego,
 - e) liczbę zwierząt wykazujących objawy działania niepożądanego,
 - f) liczbę zwierząt padłych,
 - g) informacje na temat zaprzestania podawania produktu leczniczego weterynaryjnego (np. widoczne objawy po zaprzestaniu podawania produktu),
 - h) liczbę zwierząt, które przeżyły ale nie powróciły do pełni zdrowia, jeżeli dostępne,
 - i) liczbę zwierząt, które przeżyły i powróciły do pełni zdrowia, jeżeli dostępne,
 - j) inne informacje, które mogą być pomocne w ocenie działań niepożądanych produktów leczniczych weterynaryjnych, w szczególności dotyczące podatności zwierzęcia na alergię, zmiany nawyków żywieniowych, poziomu produkcji,
 - k) w przypadku zwierząt padłych – związek śmierci z obserwowanym działaniem niepożądanym, z przytoczeniem wyników badań przeprowadzonych po śmierci oraz wyników badań laboratoryjnych, jeżeli takie zostały wykonane;
- 28) ocenę przyczynowo-skutkową obserwowanej reakcji.
2. Raport bieżący, dotyczący obserwowanego u człowieka działania niepożądanego, które wystąpiło w wyniku działania produktu leczniczego weterynaryjnego, obejmuje:
- 1) dane identyfikacyjne osoby, u której wystąpiło działanie niepożądane: dane, o których mowa w art. 24 pkt 1, lub kod umożliwiający identyfikację osoby zgłaszającej w celu uniknięcia powielenia zgłoszenia, informacje o płci, wieku lub grupie wiekowej oraz zawodzie, jeżeli ma to związek z ekspozycją na produkt leczniczy weterynaryjny;
 - 2) datę zastosowania produktu leczniczego weterynaryjnego lub datę ekspozycji na ten produkt;

- 3) datę wystąpienia działania niepożądanego;
- 4) dane produktu leczniczego weterynaryjnego: nazwę, numer pozwolenia, nazwę substancji czynnej, kod międzynarodowej klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej produktów leczniczych weterynaryjnych (ATCvet);
- 5) okoliczności ekspozycji, jej typ, w tym takie jak w szczególności inhalacja, wstrzyknięcie, kontakt ze skórą, oraz czas jej trwania;
- 6) rodzaj zaobserwowanych działań niepożądanych z podaniem objawów;
- 7) informacje o skutkach wystąpienia reakcji, takich jak w szczególności całkowite wyleczenie, konieczność dalszego leczenia;
- 8) nazwisko, adres i telefon lekarza udzielającego pomocy lub placówki medycznej udzielającej pomocy, jeżeli dotyczy;
- 9) komentarz podmiotu odpowiedzialnego na temat obserwowanej reakcji;
- 10) informacje o leczonym zwierzęciu takie jak droga i miejsce podania, liczba i gatunek leczonych zwierząt i datę leczenia;
- 11) w przypadku gdy osoba zgłaszająca jest inna niż ta u której wystąpiła reakcja wskazanie czy jest ona lekarzem weterynarii, właścicielem lub posiadaczem zwierzęcia albo inną osobą oraz dane, o których mowa w art. 36e ust 1 pkt 2–4 tej osoby.

3. Dodatkowe informacje, które podmiot sporządzający raport uzyskał po jego przekazaniu, przesyła się w postaci raportu uzupełniającego.

§ 7. Podmiot odpowiedzialny przekazuje raporty bieżące drogą elektroniczną, za pomocą systemu Eudravigilance Veterinary. Na uzasadniony wniosek podmiotu odpowiedzialnego Prezes Urzędu może wyrazić zgodę na zastosowanie innej metody elektronicznego przekazywania zgłoszeń, pod warunkiem, że zaproponowana metoda gwarantuje bezpieczeństwo przekazywania informacji i kompatybilność z bazą, o której mowa w § 3 ust. 5.

§ 8. Podmiot odpowiedzialny przekazuje Prezesowi Urzędu, w postaci raportu bieżącego, informacje otrzymane w zgłoszeniu spontanicznym także wówczas, gdy:

- 1) nie zgadza się z oceną związku przyczynowo – skutkowego pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego weterynaryjnego a jego działaniem niepożądanym, dokonaną przez osobę zgłaszającą przypadek;
- 2) osoba zgłaszająca przypadek nie podała własnej oceny przyczynowo-skutkowej

pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego weterynaryjnego a wystąpieniem obserwowanej reakcji.

§ 9. 1. Podmiot odpowiedzialny przekazuje raport bieżący o działaniu niepożądanym produktu leczniczego weterynaryjnego także w przypadku powzięcia wiadomości o bezpośrednim zgłoszeniu działania niepożądanego tego produktu Prezesowi Urzędu. W raporcie bieżącym podmiot zaznacza, że jest to powtórne zgłoszenie.

2. W celu ułatwienia identyfikacji zgłoszenia podmiot odpowiedzialny przekazuje całość posiadanych informacji, jeżeli jest to możliwe łącznie z numerem zgłoszenia w bazie zgłaszanych działań niepożądanych produktów leczniczych weterynaryjnych, prowadzonej przez Urząd.

§ 10. Jeżeli informacje zawarte w raporcie bieżącym, dotyczącym pojedynczego przypadku, znacząco wpływają na ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego, podmiot odpowiedzialny zaznacza ten fakt w komentarzu do raportu.

§ 11. Jeżeli ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego jest związana ze zmianą częstości występowania działań niepożądanych, uwzględnia dane o łącznej liczbie zgłoszeń działań niepożądanych produktu leczniczego weterynaryjnego i ekspozycji na dany produkt leczniczy weterynaryjny.

§ 12. Jeżeli informacje zawarte w raporcie bieżącym wpływają na ocenę bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego, podmiot odpowiedzialny przedstawia jednocześnie propozycje działań zmierzających do zmiany danych objętych pozwoleniem oraz zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego.

§ 13. 1. Zgłoszeniu w terminie, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 4 lit. a, podlegają raporty bieżące zawierające informacje dotyczące:

- 1) ciężkich niepożądanych działań produktu leczniczego weterynaryjnego oraz działań niepożądanych produktu leczniczego weterynaryjnego u człowieka, które wystąpiły na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej;
- 2) ciężkich i jednocześnie niespodziewanych niepożądanych działań produktu leczniczego weterynaryjnego, działań niepożądanych produktu leczniczego weterynaryjnego u człowieka, przeniesienia za pośrednictwem produktu leczniczego weterynaryjnego czynnika zakaźnego, które wystąpiły na terenie krajów trzecich.

2. Termin zgłaszania raportu bieżącego, o którym mowa w ust. 1, liczy się od dnia, w którym co najmniej jeden z pracowników podmiotu odpowiedzialnego, a w szczególności osoba,

o której mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1, lub przedstawiciel medyczny, otrzymał informacje określone w art. 24 ust. 12 ustawy.

3. Raporty bieżące zawierające informacje niewymienione w ust. 1 przekazuje się w postaci zestawienia w raporcie okresowym albo na prośbę Prezesa Urzędu w ustalonym przez niego terminie.

4. Raporty bieżące, o których mowa w ust. 1 pkt 2, podmiot odpowiedzialny przesyła bezpośrednio do bazy danych Eudravigilance Veterinary.

§ 14. 1. Pojedyncze zgłoszenia o niepożądanych działaniach produktów leczniczych weterynaryjnych, otrzymane przez podmiot odpowiedzialny od organów kontroli leków innych państw, włącza się do raportu okresowego.

2. W przypadku gdy zgłoszenie otrzymane od organu kontroli leków innego państwa mogłoby prowadzić do zmiany oceny stosunku korzyści do ryzyka dla danego produktu leczniczego weterynaryjnego, informację taką podmiot odpowiedzialny przekazuje niezwłocznie do Prezesa Urzędu.

§ 15. 1. Zgłoszenia pojedynczego przypadku działania niepożądanego produktu leczniczego weterynaryjnego dokonuje się na formularzu:

- 1) którego wzór stanowi załącznik nr 1 do rozporządzenia, albo
- 2) opracowanym przez podmiot odpowiedzialny, jeżeli zawiera on dane, o których mowa w § 6.

2. Lekarze weterynarii zgłaszają ciężkie niepożądane działania produktów leczniczych weterynaryjnych nie później niż w terminie 15 dni od dnia uzyskania informacji, ze szczególnym uwzględnieniem ciężkich i jednocześnie niespodziewanych niepożądanych działań oraz działań niepożądanych obserwowanych u ludzi, które wystąpiły w wyniku stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych.

§ 16. Raporty bieżące dotyczące produktów leczniczych weterynaryjnych, które wskazują na konieczność podjęcia natychmiastowych działań mających na celu ochronę zdrowia publicznego oraz ochronę zdrowia zwierząt, w tym raporty dotyczące ciężkich niepożądanych działań oraz działań obserwowanych u ludzi, które wystąpiły w wyniku działania produktów leczniczych weterynaryjnych, podlegają zgłaszaniu w terminie, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 4 lit. a.

§ 17. Raport okresowy o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego

weterynaryjnego sporządza się w celu dokonania krytycznej oceny czy dane zebrane z terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i innych państw w okresie, którego dotyczy raport, są zgodne z dotychczasową wiedzą o bezpieczeństwie produktu leczniczego weterynaryjnego i ustalenie czy stosunek korzyści do ryzyka wynikający z zastosowania produktu do ryzyka wiążącego się z jego zastosowaniem nie uległ zmianie oraz czy są konieczne zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego.

§ 18. Raport okresowy o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego przedstawia się w języku polskim, a jeżeli jest to niemożliwe, w języku angielskim.

§ 19. 1. Raport okresowy o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego obejmuje:

- 1) dane dotyczące podmiotu odpowiedzialnego i produktu leczniczego weterynaryjnego, w tym:
 - a) nazwę podmiotu odpowiedzialnego,
 - b) nazwę produktu leczniczego weterynaryjnego,
 - c) numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu,
 - d) europejską datę referencyjną (EBD)/datę rozpoczęcia cyklu składania okresowych raportów o bezpieczeństwie,
 - e) informację o okresie objętym raportem,
 - f) datę pierwszego wprowadzenia produktu leczniczego weterynaryjnego do obrotu,
 - g) informację, którym w kolejności jest składany raport okresowy o bezpieczeństwie;
- 2) podsumowanie informacji o podjętych przez władze państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub podmiot odpowiedzialny działaniach związanych z bezpieczeństwem produktu leczniczego weterynaryjnego;
- 3) Charakterystykę Produktu Leczniczego Weterynaryjnego;
- 4) informacje na temat ekspozycji na produkt leczniczy weterynaryjny;
- 5) informacje na temat częstości występowania działań niepożądanych;
- 6) analizę danych pochodzących ze zgłoszeń działań niepożądanych otrzymanych w okresie objętym raportem;
- 7) przegląd i analizę informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego pochodzących z innych źródeł niż zgłoszenia spontaniczne;
- 8) inne informacje dotyczące bezpieczeństwa;

9) całościową ocenę danych dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego;

10) informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego otrzymane po zakończeniu zbierania danych do przedstawianego raportu;

11) tabelaryczne zestawienie danych na temat pojedynczych zgłoszeń działań niepożądanych obserwowanych u zwierząt, obejmujące następujące dane:

a) nadany przez podmiot odpowiedzialny numer zgłoszenia, zawierający kod państwa, w którym obserwowano reakcję,

b) numer zgłoszenia nadany przez kompetentne władze państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, jeżeli dotyczy

c) datę leczenia lub szczepienia,

d) informacje czy produkt był stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Weterynaryjnego,

e) datę wystąpienia działania niepożądanego,

f) liczbę, gatunek i wiek leczonych zwierząt,

g) liczbę zwierząt u których obserwowano reakcję (przybliżona, jeżeli dotyczy),

h) liczbę zwierząt podłych,

i) inne produkty podawane jednocześnie, włącznie z premiksami (nazwa i substancja czynna),

j) obserwowane objawy działania niepożądanego/rozpoznanie włącznie z czasem ich trwania,

k) terminologię VEDDRA opisującą obserwowane objawy działania niepożądanego/rozpoznanie,

l) krótki komentarz podmiotu odpowiedzialnego,

m) ocenę przyczynowo-skutkową;

12) tabelaryczne zestawienie danych na temat pojedynczych zgłoszeń działań niepożądanych obserwowanych u człowieka obejmujące następujące dane:

a) nadany przez podmiot odpowiedzialny numer zgłoszenia zawierający kod państwa, w którym obserwowano reakcję,

b) numer zgłoszenia nadany przez kompetentne władze państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, jeżeli dotyczy,

c) datę ekspozycji na produkt leczniczy weterynaryjny,

d) datę wystąpienia objawów,

e) dane identyfikujące osobę i miejsce wystąpienia, w celu uniknięcia powielenia zgłoszenia,

- f) zawód osoby, u której obserwowano objawy działania niepożądanego, jeżeli ma to związek z ekspozycją na produkt leczniczy weterynaryjny,
- g) rodzaj ekspozycji,
- h) obserwowane objawy działania niepożądanego,
- i) informacje na temat ustąpienia objawów działania niepożądanego,
- j) krótki komentarz podmiotu odpowiedzialnego.

2. Informacje, o których mowa w ust. 1 pkt 11 i 12, sporządza się na formularzach:

- 1) których wzór stanowią odpowiednio załączniki nr 2 i 3 do rozporządzenia, albo
- 2) opracowanych przez podmiot odpowiedzialny, jeżeli zawierają one dane, o których mowa w ust. 1 pkt 11 i 12.

§ 20. Podmiot odpowiedzialny przekazuje jako podejrzenie wystąpienia działania niepożądanego produktu leczniczego weterynaryjnego, w ramach raportu okresowego, wszystkie informacje dotyczące podejrzeń, że wyznaczony okres karencji jest niewystarczający.

§ 21. Jeżeli Prezes Urzędu, organy kontroli leków innych państw lub podmiot odpowiedzialny podjęli lub mają zamiar podjąć odpowiednie działania w związku z zagrożeniem zdrowia publicznego, w raporcie okresowym o bezpieczeństwie przedstawia się uzasadnienie dla podejmowanych lub zamierzonych działań oraz stosowną dokumentację.

§ 22. 1. W **raporcie** okresowym, który dotyczy produktu leczniczego weterynaryjnego zawierającego jedną substancję czynną, zamieszcza się informacje dotyczące w szczególności postaci, dawki i wskazań dla danej substancji czynnej, przy czym może być celowe oddzielne przedstawienie danych lub informacji o różnych dawkach, wskazaniach lub populacjach.

2. Informacje o bezpieczeństwie produktów leczniczych złożonych, które zawierają substancje czynne będące przedmiotem odrębnych raportów okresowych, podmiot odpowiedzialny może przedstawić w osobnym raporcie okresowym lub włączyć jako odrębne opracowanie do raportu okresowego dla produktu leczniczego zawierającego jedną z substancji czynnych.

§ 23. Pierwszy oraz każdy kolejny raport okresowy o bezpieczeństwie, obejmujący okres od opracowania poprzedniego raportu okresowego o bezpieczeństwie, przedstawia się Prezesowi Urzędu w terminie 60 dni od wskazanego w raporcie dnia zakończenia zbierania danych zawartych w przedstawianym raporcie okresowym.

§ 24. W przypadku potrzeby dokonania zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego wynikających z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania tego produktu, podmiot odpowiedzialny uzgadnia z Prezesem Urzędu treść komunikatu skierowanego do lekarzy i farmaceutów oraz termin jego rozpowszechnienia.

§ 25. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia³⁾.

MINISTER ZDROWIA

W POROZUMIENIU

MIISTER ROLNICTWA I ROZWOJU WSI

³⁾ Niniejsze rozporządzenie było poprzedzone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 r. w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (Dz. Nr 47, poz. 405), które utraciło moc z dniem wejścia w życie ustawy o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. ...).

Postać farmaceutyczna i moc (np. tabletki 100mg)			
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu			
Numer serii			
Droga/miejsce podania			
Dawka/sposób podawania			
Długość leczenia (lub ekspozycji) Początek: Koniec:			
Kto podał produkt? (lek. wet., właściciel, inne)			
Czy myśli Pani (Pan), że reakcję spowodował podany produkt?	Tak <input type="checkbox"/> / Nie <input type="checkbox"/>	Tak <input type="checkbox"/> / Nie <input type="checkbox"/>	Tak <input type="checkbox"/> / Nie <input type="checkbox"/>
Czy powiadomiono podmiot odpowiedzialny za wprowadzenie leku do obrotu?	Tak <input type="checkbox"/> / Nie <input type="checkbox"/>	Tak <input type="checkbox"/> / Nie <input type="checkbox"/>	Tak <input type="checkbox"/> / Nie <input type="checkbox"/>

Data wystąpienia reakcji ____ / ____ / ____ ____	Czas pomiędzy podaniem leku a wystąpieniem reakcji (w min./godz./dniach)	Liczba zwierząt leczonych: ____ Liczba zwierząt, u których wystąpiła reakcja: ____ Liczba zwierząt padłych (poddanych eutanazji): ____	Czas trwania reakcji (w min., godz. lub dniach)
---	--	--	---

Opis reakcji (reakcji u człowieka lub zwierzęcia, braku skuteczności, niewystarczającego okresu karencji, zagrożenia dla środowiska) – proszę opisać:

Czy zastosowano leczenie po wystąpieniu reakcji? Jeżeli tak, to jakie środki zastosowano i jaki był rezultat?

Dodatkowe dane (proszę dołączyć dodatkowe dokumenty, jeżeli to konieczne np. informacje o przeprowadzanych badaniach dodatkowych lub rezultaty badań lub kopie orzeczeń lekarskich, w przypadku reakcji u człowieka).

REAKCJA U CZŁOWIEKA

(w przypadku reakcji u ludzi proszę wskazać rodzaj ekspozycji):

- Kontakt z leczonym zwierzęciem
- Przypadkowe spożycie
- Kontakt ze skórą
- Przypadkowe wprowadzenie do oka
- Przypadkowe wstrzyknięcie w palec w rękę w staw inne
- Inne (w tym także celowe podanie)

Podana ilość (jeżeli możliwa do oceny):

Jeżeli **nie zgadza** się Pani (Pan) na podanie danych osobowych podmiotowi odpowiedzialnemu za wprowadzenie leku do obrotu

(w przypadku, gdy podmiot zwróci się o to w celu uzyskania dodatkowych informacji o reakcji), proszę zaznaczyć kratkę

Data:

Miejscowość:

Nazwisko i podpis osoby wysyłającej:

Dane do kontaktu (telefon) (jeżeli inne niż podane na stronie 1)

**MONITOROWANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH –RAPORT OKRESOWY O BEZPIECZEŃSTWIE STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

**FORMULARZ DOTYCZĄCY SKŁADANYCH PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH PO
ZASTOSOWANIU PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO U ZWIERZĄT**

NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO:

NAZWA PRODUKTU:

NR POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

RAPORT OBEJMUJE OKRES: OD.../.../.... DO .../..../....

NR RAPORTU NADANY PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	NR RAPORTU NADANY PRZEZ KOMPETENTNE WŁADZE	DATA LECZENIA/ SZCZEPIENIA	DATA WYSTĄPIENIA REAKCJI	LICZBA LECZONYCH ZWIERZĄT	GATUNEK I WIEK (młode/ dorosłe)	LICZBA ZWIERZĄT, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA REAKCJA (a)	LICZBA ZWIERZĄT PADŁYCH (b)	CZY PRODUKT ZASTOSOWANO ZGODNIE Z PRZEZNACZENIEM TAK/NIE	INNE PRODUKTY ZASTOSOWANE JEDNOCZEŚNIE	OBJAWY/ DIAGNOZA	WNIOSKI I KOMENTARZE PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO	OCENA ABON
RAPORTY Z KRAJÓW UE (NR RAPORTU + NAZWA KRAJU WYSTĄPIENIA DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANEGO)												

PODSUMOWANIE WSZYSKICH STRON RAPORTU (Z KRAJÓW EU)

CAŁK. LICZBA RAPORTÓW: CAŁK. LICZBA ZWIERZĄT, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE (a): CAŁK. LICZBA ZWIERZĄT
PADŁYCH (b):

RAPORTY Z KRAJÓW TRZECICH (NR RAPORTU + NAZWA KRAJ U WYSTĄPIENIA												
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANEGO)													
-----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

PODSUMOWANIE WSZYSKICH STRON RAPORTU (z krajów trzecich)

CAŁK. LICZBA ZGŁOSZEŃ (RAP.): CAŁK. LICZBA ZWIERZĄT , U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE (a) CAŁK. LICZBA ZWIERZĄT
PADŁYCH (b)

Załącznik nr 3

TABELA B (2)

**MONITOROWANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH –RAPORT OKRESOWY O BEZPIECZEŃSTWIE STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

**FORMULARZ DOTYCZĄCY SKŁADANYCH PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH
U CZŁOWIEKA ZWIĄZANYCH Z DZIAŁANIEM PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO:

NAZWA PRODUKTU:

NR POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

RAPORT OBEJMUJE OKRES: OD.../.../.... DO .../..../....

NR RAPORTU NADANY PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALN Y	NR RAPORTU NADANY PRZEZ KOMPETENTN E WŁADZE	DANE OSOBY, U KTÓREJ WYSTĄPIŁ A REAKCJA	ZAWÓD (JEŚLI ZWIĄZANY Z EKSPOZYCJĄ NA PRODUKT NP. LEKARZ WETERYNARII , HODOWCA, WŁAŚCICIEL ZWIERZĘCIA)	DATA NARAŻENI A	DATA WYSTĄPIENIA DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANEGO / NARAŻENIA	RODZAJ NARAŻENI A	RODZAJ DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANEGO / OBJAWY	CZY MIAŁA MIEJSCE KONSULTACJ A LEKARSKA?	WNIOSKI I KOMENTARZE PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEG O
(NR RAPORTU + NAZWA KRAJ U WYSTĄPIENIA DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANEGO)									

UZASADNIENIE

Niniejszy projekt rozporządzenia stanowi wykonanie upoważnienia ustawowego zawartego w art. 24 ust. 13 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą”.

Dotychczas, przedmiotową materię regulowało rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 r. w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (Dz. U. Nr 47, poz. 405), które obejmowało swym zakresem zarówno produkty lecznicze stosowane u ludzi, jak i produkty lecznicze weterynaryjne.

W związku z wejściem w życie ustawy z dnia ... o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. ...), która wdrożyła przepisy dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniającej – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 348 z 31.12.2010, str. 74), zwanej dalej „dyrektywą 2010/84/UE”, a tym samym wyraźnym rozdziałem obu systemów monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych (tj. odnoszącego się do ludzi, jak i do zwierząt), przy znacznej rozbudowie tylko jednego z nich (systemu odnoszącego się do bezpieczeństwa ludzi), konieczne było odejście od koncepcji objęcia tych dwóch systemów nadzoru zakresem jednego wspólnego aktu normatywnego.

Projektowane zmiany mają charakter przede wszystkim systemowy i legislacyjny.

Projekt nie zawiera przepisów technicznych w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039 i z 2004 r. Nr 65, poz. 597), nie podlega zatem procedurze notyfikacji.

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI (OSR)

1. Podmioty, na które oddziałuje projektowana regulacja

Zmiany wprowadzone przedmiotowym projektem dotyczyć będą przede wszystkim podmiotów odpowiedzialnych za wprowadzenie produktów leczniczych weterynaryjnych do obrotu, Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, lekarzy weterynarii, a także przedstawicieli innych zawodów, których przedstawiciele ustawodawca dopuścił jako mogących pełnić obowiązki osoby odpowiedzialnej, właścicieli zwierząt oraz innych osób sprawujących nad zwierzęciem opiekę.

2. Konsultacje społeczne

Przedmiotowy projekt zostanie skonsultowany z uczelniami medycznymi, samorządami zawodów medycznych oraz innymi organizacjami zrzeszającymi osoby wykonujące zawody medyczne, organizacjami zrzeszającymi przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego, a także ze zrzeszeniami pacjentów, w tym z następującymi podmiotami:

- 1) Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 2) Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Toruniu – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 3) Uniwersytetem Medycznym w Gdańsku – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 4) Śląskim Uniwersytetem Medycznym w Katowicach – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 5) Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 6) Uniwersytetem Medycznym w Łodzi – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 7) Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 8) Warszawskim Uniwersytetem Medycznym – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 9) Business Centre Club;
- 10) Federacją Pacjentów Polskich;
- 11) Federacją Związków Zawodowych Pracowników Ochrony Zdrowia i Pomocy

- Spółecznej;
- 12) Federacją „Porozumienie Zielonogórskie”;
 - 13) Forum Związków Zawodowych;
 - 14) Izbą Gospodarczą „Farmacja Polska”;
 - 15) Izbą Gospodarczą „Apteka Polska”;
 - 16) Krajową Izbą Lekarsko-Weterynaryjną;
 - 17) Krajowym Sekretariatem Ochrony Zdrowia NSZZ „Solidarność 80”;
 - 18) Krajowym Związkiem Zawodowym Pracowników Medycznych Laboratoriów Diagnostycznych;
 - 19) Pracodawcami RP;
 - 20) Naczelną Izbą Aptekarską;
 - 21) Naczelną Izbą Lekarską;
 - 22) Naczelną Izbą Pielęgniarek i Położnych;
 - 23) Krajową Izbą Diagnostów Laboratoryjnych;
 - 24) Ogólnopolskim Porozumieniem Związków Zawodowych;
 - 25) Ogólnopolską Izbą Gospodarczą POLMED;
 - 26) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
 - 27) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Pielęgniarek i Położnych;
 - 28) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
 - 29) Polską Konfederacją Pracodawców Prywatnych Lewiatan;
 - 30) Polską Izbą Handlu;
 - 31) Polską Izbą Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych POLFARMED;
 - 32) Polską Izbą Zielarsko-Medyczną i Drogeryjną;
 - 33) Polskim Stowarzyszeniem Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych;
 - 34) Polskim Towarzystwem Medycyny Rodzinnej;
 - 35) Polskim Związkiem Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego;
 - 36) Polskim Związkiem Producentów Leków bez Recepty PASMI;
 - 37) Polsko-Niemiecką Izbą Przemysłowo-Handlową;
 - 38) Sekretariatem Ochrony Zdrowia Komisji Krajowej NSZZ „Solidarność”;
 - 39) Stowarzyszeniem Farmaceutów Szpitalnych;
 - 40) Stowarzyszeniem Importerów Równoległych Produktów Lecznicznych;
 - 41) Stowarzyszeniem na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce;

- 42) Stowarzyszeniem Magistrów i Techników Farmacji;
- 43) Związkiem Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych „INFARMA”;
- 44) Związkiem Pracodawców Branży Zoologicznej HOBBY FLORA ZOO;
- 45) Związkiem Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych;
- 46) Związkiem Pracodawców Ochrony Zdrowia „Wielkopolskie Porozumienie Zielonogórskie”;
- 47) Związkiem Zawodowym Techników Farmaceutycznych R.P.;
- 48) Związkiem Rzemiosła Polskiego.

Wyniki konsultacji zostaną omówione, w niniejszej ocenie, po ich zakończeniu.

Zgodnie z art. 5 ustawy z dnia 7 lipca 2005 r. o działalności lobbingsowej w procesie stanowienia prawa (Dz. U. Nr 169, poz. 1414, z późn. zm.), z chwilą przekazania niniejszego projektu do uzgodnień z członkami Rady Ministrów, zostanie on opublikowany w Biuletynie Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia oraz, zgodnie z uchwałą nr 49 Rady Ministrów z dnia 19 marca 2002 r. – Regulamin pracy Rady Ministrów (M.P. Nr 13, poz. 221, z późn. zm.), w Biuletynie Informacji Publicznej Rządowego Centrum Legislacji.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych, w tym na budżet państwa i budżety jednostek samorządu terytorialnego

Nie przewiduje się bezpośredniego wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na sektor finansów publicznych.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Poprzez dopuszczenie, by obowiązki osoby odpowiedzialnej w podmiocie wprowadzającym produkty lecznicze weterynaryjne na rynek, mogły pełnić również osoby z dyplomem zootechnika, magistra w dziedzinie farmacji, nauk medycznych lub nauk biologicznych, wejście w życie przedmiotowego projektu, który konstytuuje również wymogi wobec tych osób, projekt może mieć pozytywny wpływ na rynek pracy.

5. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki, w tym na funkcjonowanie przedsiębiorstw

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na aspekty związane z konkurencyjnością gospodarki.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionalny

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie zmian legislacyjnych na sytuację i rozwój regionalny.

7. Wpływ regulacji na ochronę zdrowia i zmniejszenie ryzyka chorób

Poprzez doprecyzowanie przepisów dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych, wejście w życie przedmiotowego rozporządzenia może skutkować zwiększeniem bezpieczeństwa ludzi w odniesieniu do przypadków, gdy produkty odzwierzęce będą przeznaczone do spożycia przez ludzi.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

w sprawie wzoru wniosków o przedłużenie lub skrócenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Na podstawie art. 29 ust. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. 1. Ustala się wzór wniosku o przedłużenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

2. Ustala się wzór wniosku o skrócenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, określony w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

§ 2. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2011 r. w sprawie wzoru wniosków o przedłużenie lub skrócenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 80, poz. 436).

§ 3. Wnioski złożone przed wejściem w życie niniejszego rozporządzenia według wzorów określonych w rozporządzeniu, o którym mowa w § 2, zachowują ważność.

§ 4. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

MINISTER ZDROWIA

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 listopada 2011 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 248, poz. 1495 i Nr 284, poz. 1672).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679, z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r., poz. 1342 i 1544.

Załączniki
do rozporządzenia
Ministra Zdrowia
z dnia ... (poz. ...)

Załącznik nr 1

WZÓR

**WNIOSEK O PRZEDŁUŻENIE OKRESU WAŻNOŚCI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO**

(Wypełnia pracownik Urzędu Rejestracji¹⁾)

_____ (numer wniosku)

_____ (data złożenia wniosku)

_____ (podpis pracownika)

PRODUKT LECZNICZY STOSOWANY U LUDZI <input type="checkbox"/>	PRODUKT LECZNICZY WETERYNARYJNY <input type="checkbox"/>
POZWOLENIE W PROCEDURZE MRP/DCP²⁾ <input type="checkbox"/>	Nr procedury przedłużenia pozwolenia MRP/DCP : __/__/__/_/___/___
POZWOLENIE W PROCEDURZE NARODOWEJ³⁾ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Państwo referencyjne: <input type="checkbox"/> AT <input type="checkbox"/> BE <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> CY <input type="checkbox"/> CZ <input type="checkbox"/> DE <input type="checkbox"/> DK <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> EL <input type="checkbox"/> ES <input type="checkbox"/> FI <input type="checkbox"/> FR <input type="checkbox"/> HU <input type="checkbox"/> IE <input type="checkbox"/> IS <input type="checkbox"/> IT <input type="checkbox"/> LI <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> LU <input type="checkbox"/> LV <input type="checkbox"/> MT <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> PL <input type="checkbox"/> PT <input type="checkbox"/> RO <input type="checkbox"/> SE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> SK <input type="checkbox"/> UK	
Zainteresowane państwo członkowskie: <input type="checkbox"/> AT <input type="checkbox"/> BE <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> CY <input type="checkbox"/> CZ <input type="checkbox"/> DE <input type="checkbox"/> DK <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> EL <input type="checkbox"/> ES <input type="checkbox"/> FI <input type="checkbox"/> FR <input type="checkbox"/> HU <input type="checkbox"/> IE <input type="checkbox"/> IS <input type="checkbox"/> IT <input type="checkbox"/> LI <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> LU <input type="checkbox"/> LV <input type="checkbox"/> MT <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> PL <input type="checkbox"/> PT <input type="checkbox"/> RO <input type="checkbox"/> SE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> SK <input type="checkbox"/> UK <input type="checkbox"/> ŻADNE	
Czy produkt leczniczy znajduje się w sprzedaży? Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>	
Jeżeli TAK podać, w którym/ych z niżej wymienionych państw: <input type="checkbox"/> AT <input type="checkbox"/> BE <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> CY <input type="checkbox"/> CZ <input type="checkbox"/> DE <input type="checkbox"/> DK <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> EL <input type="checkbox"/> ES <input type="checkbox"/> FI <input type="checkbox"/> FR <input type="checkbox"/> HU <input type="checkbox"/> IE <input type="checkbox"/> IS <input type="checkbox"/> IT <input type="checkbox"/> LI <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> LU <input type="checkbox"/> LV <input type="checkbox"/> MT <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> PL <input type="checkbox"/> PT <input type="checkbox"/> RO <input type="checkbox"/> SE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> SK <input type="checkbox"/> UK	

¹⁾ Przez Urząd Rejestracji należy rozumieć Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

²⁾ Procedura, o której mowa w art. 19 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, stanowiącym implementację art. 28(2) dyrektywy 2001/83/WE lub w art. 18a ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, stanowiącym implementację art. 28(3) dyrektywy 2001/83/WE.

³⁾ Procedura, o której mowa w art. 8 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

<p>Nazwa produktu leczniczego:</p> <p>Substancje czynne:</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC/ ATCwet.⁴⁾:</p> <p>Postać farmaceutyczna, moc:</p> <p>Drogi podania:</p> <p>W przypadku produktu leczniczego weterynaryjnego podać docelowe gatunki zwierząt:</p> <p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:</p>	<p>Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego:</p> <p>Osoba fizyczna upoważniona przez podmiot odpowiedzialny do kontaktu (pełnomocnik):</p> <p>Imię i nazwisko pełnomocnika: Adres pełnomocnika: Nr telefonu pełnomocnika: Nr faksu pełnomocnika: E-mail pełnomocnika:</p> <p>Nazwa i adres składającego wniosek (jeżeli inny niż podmiot odpowiedzialny):</p>
---	--

<p>Data pierwszej rejestracji w:</p> <p><input type="checkbox"/> państwie referencyjnym/UE</p> <p><input type="checkbox"/> Rzeczypospolitej Polskiej⁵⁾</p> <p>Termin ważności aktualnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w:</p> <p><input type="checkbox"/> państwie referencyjnym/UE</p> <p><input type="checkbox"/> Rzeczypospolitej Polskiej⁵⁾</p>	<p>Data pierwszej rejestracji w zainteresowanym państwie członkowskim, którego dotyczy wniosek:</p> <p>Termin ważności aktualnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zainteresowanym państwie członkowskim:</p>
	<p>Proponowana wspólna data przedłużenia okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:</p>

⁴⁾ Należy podać do 5 poziomu, jeżeli ma to zastosowanie; produkt leczniczy weterynaryjny może zostać zakwalifikowany do więcej niż jednego kodu ATCwet. – należy podać wszystkie kody.

⁵⁾ Dotyczy procedury narodowej.

ZATWIERDZENI WYTWÓRCY

Wytwórcy lub importerzy, u których następuje zwolnienie serii na terytorium państwa członkowskiego Unii Europejskiej, zwanego dalej „państwem UE”, lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, zwanego dalej „państwem EOG”, zgodnie z art. 38 i 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)⁶⁾, (wskazani zgodnie z informacją zamieszczoną w ulotce oraz, jeżeli dotyczy, na opakowaniu).

Nazwa:

Adres:

Państwo:

Nr tel:

Nr faksu:

E-mail:

Należy wymienić wszystkich wytwórców, u których następuje zwolnienie serii i każdorazowo podać ich dane w formacie określonym powyżej. W przypadku importu należy wymienić zarówno importerów, jak i wytwórców (o ile zwolnienie serii nie następuje u importerów) w formacie określonym powyżej.

Dotyczy produktów krwiopochodnych i szczepionek

Dane dotyczące instytutu badawczego lub laboratorium kontroli jakości produktów leczniczych odpowiedzialnego za oficjalne zwolnienie serii – OCABR zgodnie z art. 65 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne⁷⁾

Nazwa:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Należy wymienić wszystkie instytuty badawcze lub laboratoria kontroli jakości produktów leczniczych, w których następuje oficjalne zwolnienie serii i każdorazowo podać ich dane w formacie określonym powyżej.

Miejsce/miejsca wytwarzania lub miejsce/miejsca prowadzenia działalności importowej, gdzie następuje kontrola serii:

Ośrodki na terytorium państwa UE, państwa EOG lub państwa związanego porozumieniem MRA, gdzie następuje kontrola/badanie serii, zgodnie z art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne⁸⁾

Nazwa:

Adres:

⁶⁾ Implementujących art. 40 i 51 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne rozdz. 13, t. 27, str. 69, z późn. zm.), zwanej dalej dyrektywą 2001/83/WE i art. 44 i 55 dyrektywy 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311.1 z 28.11.2001, str. 1, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne rozdz. 13, t. 27, str. 3, z późn. zm.), zwanej dalej dyrektywą 2001/82/WE.

⁷⁾ Implementującym art. 111(1), 113, 114(1) – (2) i art. 115 dyrektywy 2001/83/WE.

⁸⁾ Implementującym art. 51 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 55 dyrektywy 2001/82/WE.

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Należy wymienić wszystkie miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii i każdorazowo podać ich dane w formacie określonym powyżej. W przypadku importu należy wymienić zarówno miejsca prowadzenia działalności importowej, jak i miejsca prowadzenia działalności wytwórczej (o ile zwolnienie serii nie następuje w miejscu prowadzenia działalności importowej) w formacie określonym powyżej.

Wytwórcy produktu leczniczego oraz miejsca wytwarzania (w tym miejsce wytwarzania każdego rozcieńczalnika/rozpuszczalnika).

Nazwa:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Krótki opis czynności podejmowanych przez wytwórcę w kolejnych etapach wytwarzania.

Należy wymienić wszystkich wytwórców produktu leczniczego i każdorazowo podać ich dane w formacie określonym powyżej.

Wytwórcy substancji czynnej

Należy wskazać wszystkie miejsca wytwarzania dla każdego ze źródeł pochodzenia substancji czynnej. Nie jest dopuszczalne wskazanie jedynie danych dotyczących pośredników lub dostawców.

Nazwa:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Należy wymienić wszystkich wytwórców substancji czynnych i każdorazowo podać ich dane w formacie określonym powyżej.

**SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY W ODNIESIENIU DO SUBSTANCJI CZYNNYCH
ORAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Należy określić do jakiej, wyrażonej liczbowo ilości danej postaci farmaceutycznej odnosi się podany skład (np. 1 kapsułka).

Należy wymienić oddzielnie substancje czynne i substancje pomocnicze.

Nazwy substancji
czynnych*

Ilość

Jednostka

Wymagania jakościowe

(Farmakopea/specyfikacja)

Nazwy substancji pomocniczych*	Ilość	Jednostka	Wymagania jakościowe (Farmakopea/specyfikacja)
--------------------------------	-------	-----------	--

* Należy podać tylko jedną nazwę dla każdej substancji w następującej kolejności: INN, nazwa określona w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej, nazwa potoczna, nazwa naukowa. Substancje czynne należy zadeklarować przez podanie zalecanej INN, przy której należy podać nazwę soli lub stopień uwodnienia, jeżeli dotyczy.

Poniżej należy podać dane dotyczące nadmiarów technologicznych w odniesieniu do:

- substancji czynnych
- substancji pomocniczych

PORÓWNANIE OBOWIĄZUJĄCEGO TEKSTU ChPL, ULOTKI DLA PACJENTA/ULOTKI INFORMACYJNEJ ORAZ OZNAKOWAŃ OPAKOWAŃ Z TEKSTEM PROPONOWANYM Z WYKAZEM RÓŻNIC

Należy zawrzeć w tabeli zmienione fragmenty, podkreślając lub wyróżniając zmienione słowa. Porównanie może być również dołączone jako osobny dokument formularza wniosku (dokument zatwierdzony z naniesionymi zmianami w trybie śledzenia zmian w programie Word).

OBOWIĄZUJĄCY TEKST	PROPONOWANY TEKST
ChPL	ChPL
ULOTKI	ULOTKI
OZNAKOWAŃ OPAKOWAŃ	OZNAKOWAŃ OPAKOWAŃ

DOKUMENTY STANOWIĄCE ZAŁĄCZNIKI DO WNIOSKU

Uwaga

- W przypadku produktów leczniczych stosowanych u ludzi należy usunąć listę załączników dla produktów weterynaryjnych.
- W przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych należy usunąć listę załączników dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

DLA PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH U LUDZI	
Moduł 1	
<input type="checkbox"/> 1.0	Pismo przewodnie
<input type="checkbox"/> 1.1	Spis treści
<input type="checkbox"/> 1.2	Formularz wniosku o przedłużenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, do którego należy dołączyć załączniki wymienione poniżej:
<input type="checkbox"/>	Wykaz wszystkich dopuszczonych do obrotu postaci farmaceutycznych, mocy oraz rodzajów i wielkości opakowań produktu leczniczego, dla którego złożono wniosek o przedłużenie okresu ważności, sporządzony w formie tabelarycznej
<input type="checkbox"/>	Szczegółowe informacje dotyczące osób wskazanych przez podmiot odpowiedzialny do kontaktu z organem dopuszczającym do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej:
<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • osoba odpowiedzialna za nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w państwie UE lub państwie EOG, a także w państwie zainteresowanym, o ile nie jest to ta sama osoba
<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • osoba w państwie UE lub państwie EOG odpowiedzialna za wady produktu leczniczego i wycofanie tego produktu z rynku
<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • osoba w państwie UE lub państwie EOG odpowiedzialna za naukową informację o produkcie leczniczym
<input type="checkbox"/>	Aktualny wykaz państw UE lub państw EOG, w których produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu, wraz ze wskazaniem daty wprowadzenia do obrotu i wykazem postaci farmaceutycznych, mocy oraz rodzajów i wielkości opakowań tego produktu
<input type="checkbox"/>	Chronologiczny wykaz wszystkich wniosków, zgłoszeń (zmiany, rozszerzenia asortymentu, zmiany dotyczące ulotek i oznakowania opakowań zgłoszone drogą zawiadomienia organu dopuszczającego do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej, itp.) zatwierdzonych lub wniosków będących w toku rozpatrywania oraz podjętych działań wynikających ze złożonych zobowiązań od czasu wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub ostatniego przedłużenia terminu jego ważności, ze wskazaniem numeru procedury (jeżeli dotyczy), zakresu (celu), statusu, daty złożenia, daty zatwierdzenia (jeżeli dotyczy)
<input type="checkbox"/>	Chronologiczny wykaz wszystkich zaleceń i zobowiązań nałożonych na podmiot odpowiedzialny przez organ dopuszczający do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej wraz z podpisanym oświadczeniem o terminie ich wykonania
<input type="checkbox"/>	Zrewidowana lista wszystkich pozostających do wypełnienia zobowiązań i zaleceń wraz z oświadczeniem o planowanym terminie ich wykonania
<input type="checkbox"/>	<p>Dla wszystkich wymienionych we wniosku wytwórców produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oświadczenie o spełnianiu warunków GMP wydane w ciągu ostatnich trzech lat przez właściwe organy państw UE lub państw EOG, które przeprowadziły inspekcję miejsc wytwarzania albo • certyfikat zgodności warunków wytwarzania z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania (nie starszy niż trzyletni) wydany przez właściwe organy państw UE, państw EOG lub państw związanych porozumieniem MRA (jeżeli certyfikat ten jest dostępny) albo • odniesienie do <i>EudraGMP</i> (hiperłącze)
<input type="checkbox"/>	Dla wszystkich miejsc wytwarzania znajdujących się poza terytorium państw UE, państw EOG lub państw związanych porozumieniem MRA – wykaz ostatnich inspekcji GMP przeprowadzonych przez właściwe organy tych państw wraz ze wskazaniem daty, składu zespołu przeprowadzającego inspekcję oraz wynikami inspekcji
<input type="checkbox"/>	Deklaracja osoby wykwalifikowanej, dla każdego z wytwórców produktu leczniczego (z terytorium państwa UE lub państwa EOG) wymienionego we wniosku, który używa substancji czynnej jako materiału wyjściowego, że substancja czynna jest wytwarzana

	zgodnie z zatwierdzonymi przez właściwy organ wytycznymi GMP dla substancji wyjściowych ⁹⁾
<input type="checkbox"/>	Deklaracja osoby wykwalifikowanej dla każdego wytwórcy produktu leczniczego wymienionego we wniosku, u którego następuje zwolnienie serii, że substancja czynna używana jako materiał wyjściowy przez wytwórcę produktu leczniczego (spoza terytorium państwa UE lub państwa EOG) jest wytwarzana zgodnie z zatwierdzonymi przez właściwy organ wytycznymi GMP dla substancji wyjściowych ⁹⁾
<input type="checkbox"/> 1.3.1	Druki informacyjne (zatwierdzone i z naniesionymi zmianami):
<input type="checkbox"/>	Charakterystyka Produktu Leczniczego (autoryzowana przez podmiot odpowiedzialny) <ul style="list-style-type: none"> – w języku polskim w procedurze narodowej – w języku angielskim w procedurze wzajemnego uznania
<input type="checkbox"/>	ulotka dla pacjenta (autoryzowana przez podmiot odpowiedzialny) <ul style="list-style-type: none"> – w języku polskim w procedurze narodowej – w języku angielskim w procedurze wzajemnego uznania
<input type="checkbox"/>	oznakowania opakowań bezpośrednich i zewnętrznych, przedstawione w formie graficznej i opisowej (jeżeli dotyczy) (autoryzowane przez podmiot odpowiedzialny) <ul style="list-style-type: none"> – w języku polskim w procedurze narodowej – w języku angielskim w procedurze wzajemnego uznania
<input type="checkbox"/> 1.4	Informacje dotyczące ekspertów:
<input type="checkbox"/> 1.4.1	Autoryzowana informacja o ekspercie ds. jakości produktu leczniczego wraz z życiorysem
<input type="checkbox"/> 1.4.2	Autoryzowana informacja o ekspercie przedklinicznym wraz z życiorysem, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/> 1.4.3	Autoryzowana informacja o ekspercie klinicznym wraz z życiorysem
<input type="checkbox"/> 1.8.1	Streszczenie PSMF (jeżeli dotyczy) ¹⁰⁾
<input type="checkbox"/>	Potwierdzenie, że podmiot odpowiedzialny dysponuje usługami wykwalifikowanej osoby odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego oraz oświadczenie, że podmiot odpowiedzialny posiada niezbędne środki do wypełnienia zadań i żeby podjąć odpowiedzialność opisaną w Rozdziale IX Dyrektywy 2001/83/EC
<input type="checkbox"/>	Dane szczegółowe do kontaktu i życiorys osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego
<input type="checkbox"/>	Lokalizacja QPPV/PSMF i numer wersji PSMF
<input type="checkbox"/> 1.8.2	Uaktualniony Plan Zarządzania Ryzykiem – RMP – jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	Jeżeli nie ma nowych danych uzasadniających zmianę ostatnio zatwierdzonego RMP - oświadczenie i potwierdzenie, że aktualnie zatwierdzony RMP pozostaje niezmienny, jeżeli dotyczy.
<input type="checkbox"/>	Jeżeli nie ma RMP dla produktu i nie jest on wymagany, należy złożyć oświadczenie w tej sekcji.
Moduł 2	
<input type="checkbox"/> 2.3	Uzupełnienie do Ogólnego Podsumowania Jakości wraz z oświadczeniem eksperta ds. jakości produktu leczniczego, że dokumentacja została ujednolicona z uwzględnieniem postępu naukowo-technicznego, zawierające: <ul style="list-style-type: none"> – zatwierdzone specyfikacje dla substancji czynnych i produktu końcowego – skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych i substancji pomocniczych
<input type="checkbox"/> 2.4	Uzupełnienie do przeglądu przedklinicznego, jeżeli dotyczy

⁹⁾ Jeżeli jest więcej niż jedna osoba wykwalifikowana, dopuszczalne jest złożenie jednej deklaracji sporządzonej przez jedną osobę wykwalifikowaną, stwierdzającej, że substancja czynna wykorzystywana jako materiał wyjściowy jest wytwarzana zgodnie z wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania dla materiałów wyjściowych zatwierdzonymi przez właściwy organ, pod warunkiem że:

- deklaracja zawiera jednoznaczne stwierdzenie, że jest sporządzona i podpisana w imieniu wszystkich osób wykwalifikowanych,
- wszelkie ustalenia zostały poparte odpowiednim porozumieniem technicznym sporządzonym zgodnie z wymaganiami opisanymi w rozdziale 7 wytycznych GMP, a osoba wykwalifikowana przedstawiająca deklarację jest jedną z wymienionych w w/w porozumieniu technicznym osób odpowiedzialnych za zgodność warunków GMP dla wytwarzania substancji czynnych.

¹⁰⁾ Zgodnie z przepisami przejściowymi określonymi w art. 3 Rozporządzenia (EU) Nr 1235/2010, jeśli procedura przedłużenia ma miejsce przed 2 lipca 2015 r. podmiot odpowiedzialny ma obowiązek utrzymywać PSMF i udostępniać go od tej pory na żądanie.

<input type="checkbox"/> 2.5	Uzupełnienie do przeglądu klinicznego wraz z oświadczeniem eksperta klinicznego raport eksperta klinicznego dotyczący danych z zakresu monitorowania bezpieczeństwa terapii zebranych przez podmiot odpowiedzialny – stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego
------------------------------	--

DLA PRODUKTÓW LECZNICZYCH WETERYNARYJNYCH	
<input type="checkbox"/> 1	Pismo przewodnie
<input type="checkbox"/> 1.1	Spis treści
<input type="checkbox"/> 2	Formularz wniosku o przedłużenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, do którego należy dołączyć załączniki wymienione poniżej:
<input type="checkbox"/> 2.1	Wykaz wszystkich dopuszczonych do obrotu postaci farmaceutycznych, mocy oraz rodzajów i wielkości opakowań produktu leczniczego weterynaryjnego, dla którego złożono wniosek o przedłużenie okresu ważności, sporządzony w formie tabelarycznej.
<input type="checkbox"/> 2.2	Szczegółowe informacje dotyczące osób wskazanych przez podmiot odpowiedzialny do kontaktu z organem dopuszczającym do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej:
<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> osoba odpowiedzialna za nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego w państwie UE lub państwie EOG, a także w państwie zainteresowanym, o ile nie jest to ta sama osoba
<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> osoba w państwie UE lub państwie EOG odpowiedzialna za wady produktu leczniczego weterynaryjnego i wycofanie tego produktu z rynku
<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> osoba upoważniona do kontaktu w imieniu pomiotu odpowiedzialnego (jeżeli inna niż wskazana przez podmiot w trakcie procedury)
<input type="checkbox"/> 2.3	Aktualny wykaz państw UE lub państw EOG, w których produkt leczniczy weterynaryjny jest dopuszczony do obrotu, wraz ze wskazaniem daty wprowadzenia do obrotu i wykazem postaci farmaceutycznych, mocy oraz rodzajów i wielkości opakowań tego produktu
<input type="checkbox"/> 2.4	Chronologiczny wykaz wszystkich wniosków, zgłoszeń (zmiany, rozszerzenia asortymentu, zmiany dotyczące ulotek i oznakowania opakowań zgłoszone drogą zawiadomienia organu dopuszczającego do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej, itp.) zatwierdzonych lub będących w toku oraz podjętych działań wynikających ze złożonych zobowiązań od czasu wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub ostatniego przedłużenia terminu jego ważności wskazując: zakres (cel), status, datę złożenia, datę zatwierdzenia
<input type="checkbox"/> 2.5	Wykaz wszystkich pozostałych do realizacji zobowiązań nałożonych na podmiot odpowiedzialny przez organ dopuszczający do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej wraz z podpisanym oświadczeniem o terminie ich wykonania, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/> 2.6	Potwierdzenie wniesienia opłaty za złożenie wniosku
<input type="checkbox"/> 2.7	Dla wszystkich wymienionych we wniosku wytwórców produktu leczniczego weterynaryjnego: <ul style="list-style-type: none"> oświadczenie o spełnianiu warunków GMP wydane w ciągu ostatnich trzech lat przez właściwe organy państw UE lub państw EOG, które przeprowadziły inspekcję miejsc wytwarzania albo certyfikat zgodności warunków wytwarzania z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania (nie starszy niż trzyletni) wydany przez właściwe organy państw UE, państw EOG lub państw związanych porozumieniem MRA (jeżeli certyfikat ten jest dostępny)
<input type="checkbox"/> 2.8	Dla wszystkich miejsc wytwarzania znajdujących się poza terytorium państw UE, państw EOG lub państw związanych porozumieniem MRA – wykaz ostatnich inspekcji GMP przeprowadzonych przez właściwe organy tych państw wraz ze wskazaniem daty, składu zespołu przeprowadzającego inspekcję oraz wynikami inspekcji
<input type="checkbox"/> 2.9	Deklaracja osoby wykwalifikowanej, dla każdego z wytwórców produktu leczniczego weterynaryjnego (z terytorium państwa UE lub państwa EOG) wymienionego we wniosku, który używa substancji czynnej jako materiału wyjściowego, że substancja czynna jest wytwarzana zgodnie z zatwierdzonymi przez właściwy organ wytycznymi GMP dla substancji wyjściowych ⁹⁾

<input type="checkbox"/> 2.10	Deklaracja osoby wykwalifikowanej dla każdego wytwórcy produktu leczniczego wymienionego we wniosku, u którego następuje zwolnienie serii, że substancja czynna używana jako materiał wyjściowy przez wytwórcę produktu leczniczego (spoza terytorium państwa UE lub państwa EOG) jest wytwarzana zgodnie z zatwierdzonymi przez właściwy organ wytycznymi GMP dla substancji wyjściowych ⁹⁾
<input type="checkbox"/> 3	ChPLwet., ulotka oznakowanie opakowań
<input type="checkbox"/> 4	Autoryzowane oświadczenie eksperta ds. jakości produktu leczniczego weterynaryjnego (wraz z życiorysem), że dokumentacja została ujednolicona z uwzględnieniem postępu naukowo-technicznego, zawierające:
<input type="checkbox"/> 4.1	– aktualnie zatwierdzone specyfikacje dla substancji czynnych i produktu końcowego
<input type="checkbox"/> 4.2	– skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych i substancji pomocniczych
<input type="checkbox"/> 5	Autoryzowane oświadczenie eksperta klinicznego (wraz z życiorysem)
<input type="checkbox"/> 6	Autoryzowane oświadczenie eksperta ds. bezpieczeństwa (wraz z życiorysem)
<input type="checkbox"/> 7	PSUR i raport zbiorczy (<i>Summary Bridging Report</i>), jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/> 8	Deklaracja dotycząca spełnienia aktualnych wymagań, mających na celu zmniejszenie ryzyka TSE (<i>należy uwzględnić materiały wyjściowe używane przy wytwarzaniu substancji czynnych/pomocniczych; w przypadku odczynników/pożywek hodowlanych należy uwzględnić stosowane w przygotowaniu macierzystych i roboczych banków komórek</i>)

Niniejszym składam wniosek o przedłużenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego objętego wnioskiem.

Oświadczam, że dane dotyczące jakości produktu leczniczego, obejmujące metody wytwarzania i kontroli, zostały zaktualizowane w procedurze zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu i dokumentacji, z uwzględnieniem postępu naukowo-technicznego¹¹⁾, oraz że wniesiono odpowiednie opłaty zgodnie z art. 36 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Produkt leczniczy spełnia aktualne wymagania CHMP/CVMP dotyczące jakości.

Potwierdzam, że nie wprowadzono innych zmian oprócz zaakceptowanych przez organ dopuszczający do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej.

Niniejszym potwierdzam, że zostały wniesione odpowiednie opłaty w kwocie:

W imieniu podmiotu odpowiedzialnego:

Imię i nazwisko: Stanowisko:

Miejsce i data (dzień–miesiąc–rok): Podpis:

DODATKOWO NALEŻY DOSTARCZYĆ:

<input type="checkbox"/>	Upoważnienie dla pełnomocnika do występowania w imieniu podmiotu odpowiedzialnego
<input type="checkbox"/>	Dokument z odpowiedniego rejestru potwierdzający osobowość prawną i sposób reprezentacji podmiotu odpowiedzialnego .

¹¹⁾ Zgodnie z art. 23 dyrektywy 2001/83/WE i art. 27 (1) dyrektywy 2001/82/WE.

Wykaz zastosowanych skrótów

1. **ATC/ATCwet.** kod (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) – Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna według WHO.
2. **CHMP** (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) – Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych U Ludzi.
3. **ChPL/ChPLwet.** – Charakterystyka Produktu Leczniczego/Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego.
4. **CVMP** (*Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*) – Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych w Weterynarii.
5. **DCP** (*Decentralised Procedure*) – procedura zdecentralizowana.
6. **EMA** (*European Medicines Agency*) – Europejska Agencja Leków.
7. **EOG** – Europejski Obszar Gospodarczy.
8. **EudraGMP** – europejska baza danych obejmujących wytwórców i importerów produktów leczniczych oraz wydanych certyfikatów Dobrej Praktyki Wytwarzania.
9. **GMP** (*Good Manufacturing Practice*) – Dobra Praktyka Wytwarzania.
10. **INN** (*International Nonproprietary Name*) – nazwa powszechnie stosowana substancji czynnej lub substancji pomocniczej.
11. **MRA** porozumienie (*Mutual Recognition Agreement*) – porozumienie o wzajemnym uznawaniu inspekcji w zakresie GMP.
12. **MRP** (*Mutual Recognition Procedure*) – procedura wzajemnego uznania.
13. **OCABR** (*Official Control Authority Batch Release*) – kontrola seryjna wstępna.
14. **PSMF** (*Pharmacovigilance System Master File*) – opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych.
15. **PSUR** (*Periodic Safety Update Report*) – okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego.
16. **QPPV** (*Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance*) – osoba odpowiedzialna za nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.
17. **RMP** (*Risk Management Plan*) – Plan Zarządzania Ryzykiem.
18. **TSE** ryzyko (*risk of transmission of animal spongiform encephalopathies*) – ryzyko przenoszenia czynników wywołujących zwierzęce gąbczaste encefalopatie przez produkty lecznicze.
19. **UE** – Unia Europejska.
20. **WHO** (*World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia.

WZÓR

WNIOSEK O SKRÓCENIE OKRESU WAŻNOŚCI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO

<i>(Wypełnia pracownik Urzędu Rejestracji¹⁾)</i>	
_____	_____
(numer wniosku)	(data złożenia wniosku)
_____	_____
(data złożenia wniosku)	(podpis pracownika)

PRODUKT LECZNICZY STOSOWANY U LUDZI <input type="checkbox"/>	PRODUKT LECZNICZY WETERYNARYJNY <input type="checkbox"/>
POZWOLENIE W PROCEDURZE MRP/DCP²⁾ <input type="checkbox"/>	Nr procedury MRP/DCP: _/_/_/_/_/_/_/_
POZWOLENIE W PROCEDURZE NARODOWEJ³⁾ <input type="checkbox"/>	
Państwo referencyjne:	
<input type="checkbox"/> AT <input type="checkbox"/> BE <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> CY <input type="checkbox"/> CZ <input type="checkbox"/> DE <input type="checkbox"/> DK <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> EL <input type="checkbox"/> ES <input type="checkbox"/> FI <input type="checkbox"/> FR <input type="checkbox"/> HU <input type="checkbox"/> IE <input type="checkbox"/> IS <input type="checkbox"/> IT <input type="checkbox"/> LI <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> LU <input type="checkbox"/> LV <input type="checkbox"/> MT <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> PL <input type="checkbox"/> PT <input type="checkbox"/> RO <input type="checkbox"/> SE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> SK <input type="checkbox"/> UK	
Zainteresowane państwo członkowskie:	
<input type="checkbox"/> AT <input type="checkbox"/> BE <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> CY <input type="checkbox"/> CZ <input type="checkbox"/> DE <input type="checkbox"/> DK <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> EL <input type="checkbox"/> ES <input type="checkbox"/> FI <input type="checkbox"/> FR <input type="checkbox"/> HU <input type="checkbox"/> IE <input type="checkbox"/> IS <input type="checkbox"/> IT <input type="checkbox"/> LI <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> LU <input type="checkbox"/> LV <input type="checkbox"/> MT <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> PL <input type="checkbox"/> PT <input type="checkbox"/> RO <input type="checkbox"/> SE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> SK <input type="checkbox"/> UK <input type="checkbox"/> ŻADNE	

Nazwa produktu leczniczego: Substancje czynne ⁴⁾ : Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC/ATCwet. ⁵⁾):	Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego: Osoba fizyczna upoważniona przez podmiot odpowiedzialny do kontaktu (pełnomocnik):
--	--

¹⁾ Przez Urząd Rejestracji należy rozumieć Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

²⁾ Procedura, o której mowa w art. 19 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, stanowiącym implementację art. 28(2) dyrektywy 2001/83/WE lub w art. 18 a ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, stanowiącym implementację art. 28(3) dyrektywy 2001/83/WE.

³⁾ Procedura, o której mowa w art. 8 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

⁴⁾ Należy podać tylko jedną nazwę dla każdej substancji w następującej kolejności: INN, nazwa określona w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej, nazwa potoczna, nazwa naukowa. Substancje czynne należy zadeklarować przez podanie zalecanej INN, przy której należy podać nazwę soli lub stopień uwodnienia, jeżeli dotyczy.

⁵⁾ Należy podać do 5 poziomu, jeżeli ma to zastosowanie; produkt leczniczy weterynaryjny może zostać zakwalifikowany do więcej niż jednego kodu ATCwet. – należy podać wszystkie kody.

Postać farmaceutyczna, moc: Drogi podania : W przypadku produktu leczniczego weterynaryjnego podać docelowe gatunki zwierząt: Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	Nr telefonu pełnomocnika: Nr faksu pełnomocnika: E-mail pełnomocnika: Nazwa i adres składającego wniosek (jeżeli inny niż podmiot odpowiedzialny):
Data pierwszej rejestracji w: <input type="checkbox"/> państwie referencyjnym/UE: <input type="checkbox"/> Rzeczypospolitej Polskiej: Termin ważności aktualnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w: <input type="checkbox"/> państwie referencyjnym/UE: <input type="checkbox"/> Rzeczypospolitej Polskiej ⁶⁾ :	Data pierwszej rejestracji w zainteresowanym państwie członkowskim, którego dotyczy wniosek: Termin ważności aktualnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zainteresowanym państwie członkowskim:

I. OŚWIADCZENIE WNIOSKODAWCY

Niniejszym składam wniosek o skrócenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego objętego wnioskiem oraz oświadczam, że dane z zakresu monitorowania bezpieczeństwa były składane zgodnie z odpowiednimi przepisami.

UZASADNIENIE

.....

Niniejszym potwierdzam, że zostały wniesione odpowiednie opłaty zgodnie z art. 36 ust. 1 pkt 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

W imieniu podmiotu odpowiedzialnego:

Imię i nazwisko: Stanowisko:
 Miejsce i data (dzień–miesiąc–rok): Podpis:

⁶⁾ Dotyczy wyłącznie procedury narodowej.

**II. DOKUMENTY STANOWIĄCE ZAŁĄCZNIKI DO WNIOSKU O SKRÓCENIE OKRESU
WAŻNOŚCI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO**

<input type="checkbox"/>	Pismo przewodnie.
<input type="checkbox"/>	Formularz wniosku o skrócenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, do którego należy dołączyć załączniki wymienione poniżej:
<input type="checkbox"/>	Upoważnienie dla pełnomocnika do występowania w imieniu podmiotu odpowiedzialnego.
<input type="checkbox"/>	Dokument z odpowiedniego rejestru potwierdzający osobowość prawną i sposób reprezentacji podmiotu odpowiedzialnego.
<input type="checkbox"/>	Potwierdzenie wniesienia opłaty za złożenie wniosku.

UZASADNIENIE

Rozporządzenie stanowi realizację upoważnienia ustawowego zawartego w art. 29 ust. 4 ustawy z dnia 6 września 2006 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Projekt przedmiotowego rozporządzenia ma na celu dostosowanie przepisów krajowych do uregulowań zawartych w nowych wytycznych Notice to Applicants – Volume 2C- Regulatory Guidelines w sprawie wzoru wniosku o przedłużenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (dokument Application form for renewal of a marketing authorisation (October 2012)) oraz wytycznych CMDh – Best Practice Guide on the processing of Renewals in Mutual Recognition and Decentralized Procedures (dokument CMDh/004/2005/Rev. 7 September 2012), dotyczących sposobu prowadzenia procesu przedłużenia okresu ważności pozwolenia wraz z wymaganiami odnośnie składanych wraz z wnioskiem dokumentów. Zmiany w wytycznych związane są z wejściem w życie Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2010/84/EU, Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1235/2010 z dnia 15 grudnia 2010 r. oraz Rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) Nr 520/2012 z dnia 19 czerwca 2012 r., które wprowadzają zmiany w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Integralną częścią rozporządzenia są dwa załączniki - załącznik nr 1, określający wzór wniosku o przedłużenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego oraz załącznik nr 2, określający wzór wniosku o skrócenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

Oba załączniki określają wymogi formalne dla przedłużenia/skrócenia okresu ważności pozwoleń w odniesieniu zarówno do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, jak i produktów leczniczych weterynaryjnych.

W związku z powyższym w projekcie wprowadzono następujące zmiany odróżniające go od rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2011 r. w sprawie wzoru wniosków o przedłużenie lub skrócenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 80, poz. 436):

1) uchylenie konieczności składania następujących dokumentów, wymienionych w załączniku nr 1 do ww. rozporządzenia i związanej z tym zmiany załącznika nr 1 stanowiącego wzór wniosku o przedłużenie okresu ważności pozwolenia dla produktu leczniczego dopuszczonego w procedurze narodowej, wzajemnego uznania lub zdecentralizowanej:

– kopii pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanej przez organ dopuszczający do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej wraz z aktualną ChPL, ulotką i oznakowaniem opakowań,

- decyzji o dokonaniu zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu wydane przez organ dopuszczający do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej,
- zobowiązania do niezwłocznego poinformowania Prezesa Urzędu Rejestracji o wygaśnięciu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w związku z art. 33a ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne,
- zezwolenia na wytwarzanie dla wszystkich wytwórców i miejsc wytwarzania produktu leczniczego wymienionych we wniosku lub ich kopie poświadczone za zgodność z oryginałem w sposób określony w art. 76a Kodeksu postępowania administracyjnego albo odniesienie do EudraGMP (hiperłącze),
- schematu procesu wytwarzania przedstawiającego kolejność, w jakiej poszczególni wytwórcy biorą udział w procesie wytwarzania,
- deklaracji dotycząca spełnienia aktualnych wymagań, mających na celu zmniejszenie ryzyka TSE (dla produktów leczniczych ludzkich),
- informacji na temat substancji czynnej wraz z towarzyszącymi dokumentami

2) uchylenie konieczności składania dokumentu wymienionego w załączniku nr 2 stanowiącego wzór wniosku o skrócenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w postaci:

- kopii pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wraz z pismem organu dopuszczającego ten produkt do obrotu, precyzującym warunki dopuszczenia do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej,
- aktualnego wykazu państw UE lub państw EOG, w których produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu wraz ze wskazaniem daty wprowadzenia do obrotu i wykazem postaci farmaceutycznych, mocy oraz rodzajów i wielkości opakowań tego produktu.

Informacje zawarte w tych dokumentach nie są niezbędne do oceny wniosku o przedłużenie/skrócenie okresu ważności pozwolenia, ponieważ są dostarczane i oceniane w trakcie innych, właściwych procedur. Likwidacja tych wymagań będzie niewątpliwie usunięciem bariery administracyjnej dla wnioskodawców i w efekcie poprawi warunki prowadzenia działalności gospodarczej.

W projekcie zastosowano podział i numerację modułów dokumentacji rejestracyjnej oraz jej składowych zgodnie z formatem CTD (Common Technical Document) odzwierciedlającym systematykę wewnętrzną wytycznych Komisji pn. Application form for Renewal of a Marketing Authorisation (October 2012) z uwzględnieniem postulatu zawartego w załączniku 2 dokumentu CMD(h) Best Practice Guide on the Processing of Renewals in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures. Revision 7, September 2012, zgodnie z którym dokumentacja składana w procedurze przedłużania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego winna odzwierciedlać podział i numerację formatu CTD (Renewal Applications (...) consolidated file should be presented ... in accordance with the appropriate headings and numbering of the EU-CTD format ...).

Projekt nie jest sprzeczny z prawem Unii Europejskiej.

Projekt nie podlega procedurze notyfikacji w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039 oraz z 2004 r. Nr 65, poz. 597).

Projekt rozporządzenia zostanie zamieszczony na stronie Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z przepisami ustawy z dnia 7 lipca 2005 r. o działalności lobbingsowej w procesie stanowienia prawa (Dz. U. Nr 169, poz. 1414, z 2009 r. Nr 42, poz. 337 oraz z 2011 r. Nr 106, poz. 622 i Nr 161, poz. 966).

OCENA SKUTKÓW REGULACJI (OSR)

1. Podmioty, na które oddziałuje projektowane rozporządzenie

Projektowane rozporządzenie będzie oddziaływać na podmioty odpowiedzialne w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), na które nakłada określone nowe wymogi formalne dotyczące złożenia w odpowiednim formacie niezbędnej dokumentacji.

Rozporządzenie będzie także oddziaływać na organ rejestrujący produkty lecznicze, a więc na Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

2. Konsultacje społeczne

Projekt rozporządzenia zostanie skierowany do uzgodnień zewnętrznych, w tym konsultacji społecznych, celem zajęcia stanowiska odnośnie zaproponowanych w nim rozwiązań, uwzględnione w konsultacjach społecznych zostaną w szczególności: Naczelna Izba Lekarska, Naczelna Izba Aptekarska, Naczelna Izba Pielęgniarek i Położnych, Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego i Sprzętu Medycznego „POLFARMED”, Izba Gospodarcza „Farmacja Polska”, Izba Gospodarcza „Apteka Polska”, Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA, Stowarzyszenie Techników i Magistrów Farmacji, Polski Związek Producentów Leków bez Recepty PASMI, Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, Unia Uzdrawisk Polskich, Federacja Związków Pracodawców Opieki Zdrowotnej, Związek Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych, w tym budżet państwa i budżety jednostek samorządu terytorialnego

Projektowane rozporządzenie ma na celu określenie nowych wzorów wniosków o przedłużenie lub skrócenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Składanie przez wnioskodawców formularzy według nowych wzorów będzie się odbywać z zachowaniem dotychczasowych procedur określonych w ustawie z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, zaś związane z tym faktem koszty określone są w odrębnej regulacji wykonawczej. Dlatego też wprowadzenie projektowanej regulacji nie będzie miało wpływu na budżet państwa, ani na budżety jednostek samorządu terytorialnego.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na sytuację na rynku pracy.

5. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość, w tym na funkcjonowanie przedsiębiorstw

Rozporządzenie może znacząco usprawnić funkcjonowanie podmiotów odpowiedzialnych, w tym wytwórców produktów leczniczych poprzez ujednoczenie i dostosowanie procedur związanych ze skróceniem bądź przedłużeniem okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego do standardów europejskich.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionalny

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na sytuację i rozwój regionalny.

7. Wpływ regulacji na zdrowie społeczeństwa

Nie przewiduje się bezpośredniego wpływu projektowanej regulacji na zdrowie społeczeństwa.

8. Wpływ regulacji na środowisko

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na stan środowiska.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

**w sprawie dokonywania zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania
do obrotu produktu leczniczego**

Na podstawie art. 31 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa:

- 1) wzór wniosku o dokonanie zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, zwanym dalej „pozwoleniem”, i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego;
- 2) rodzaj i zakres dokonywanych zmian, o których mowa w pkt 1, oraz zakres wymaganych dokumentów i badań uzasadniających wprowadzenie zmiany;
- 3) rodzaje zmian, o których mowa w pkt 1, które wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego;
- 4) sposób i tryb dokonywania zmian danych objętych pozwoleniem oraz zmian dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia.

§ 2. Wzór wniosku, o którym mowa w § 1 pkt 1, jest określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

§ 3. Rodzaj i zakres dokonywanych zmian, o których mowa w § 1 pkt 1, oraz zakres wymaganych dokumentów i badań uzasadniających wprowadzenie zmiany, są określone w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej - zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 listopada 2011 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 248, poz. 1495 i Nr 284, poz. 1672).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679, z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696, z 2012 r. poz. 1342 i poz. 1544 oraz z ... poz.....

§ 4. Rodzaje zmian, które wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, są określone w załączniku nr 3 do rozporządzenia.

§ 5. 1. Dla każdego rodzaju zmian wskazanych we wniosku, o którym mowa w § 1 pkt 1, ustala się następujące typy zmian:

- 1) zmiana typu I – obejmująca zmiany niewielkie typu IA i zmiany niewielkie typu IB;
- 2) zmiana niewielka typu IA – obejmująca zmianę, która ma minimalny wpływ albo w ogóle nie wywiera wpływu na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność danego produktu leczniczego; jeżeli taka zmiana wymaga niezwłocznego zgłoszenia, oznacza się ją jako IA_{IN};
- 3) zmiana istotna typu II – obejmująca zmianę, która nie jest określona w załączniku nr 3 do rozporządzenia i która może mieć znaczący wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność danego produktu leczniczego;
- 4) zmiana niewielka typu IB – obejmująca zmianę:
 - a) która nie jest zmianą niewielką typu IA, nie jest zmianą istotną typu II, a także nie została określona w załączniku nr 3 do rozporządzenia lub nie spełnia warunków określonych w załączniku nr 2 do rozporządzenia,
 - b) niewymienioną w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

2. Za zmianę istotną typu II uznaje się również zmianę nie wymienioną w załączniku nr 2 do rozporządzenia, jeżeli:

- 1) z żądaniem takim wystąpi podmiot odpowiedzialny przy składaniu wniosku o dokonanie zmiany lub
- 2) Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zwany dalej „Prezesem Urzędu”, po złożeniu wniosku stwierdzi, że zmiana może mieć znaczący wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność danego produktu leczniczego.

§ 6. Do wniosku, o którym mowa w § 1 pkt 1, należy dołączyć dokumentację wymienioną w załączniku nr 2 do rozporządzenia oraz:

- 1) dokumentację uzasadniającą wprowadzenie zmiany wraz z odpowiednimi:

- a) modułami zawartymi we Wspólnym Dokumentie Technicznym (Common Technical Document (CTD)) dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego,
 - b) częściami dokumentacji dołączonej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego;
- 2) uzupełnienie potwierdzające zasadność wprowadzenia zmiany w odniesieniu do zmian istotnych typu II do odpowiedniej:
- a) części modułu 2 dokumentacji dołączonej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego „Podsumowania zawarte we Wspólnym Dokumentie Technicznym (CTD)”,
 - b) części I.C. dokumentacji dołączonej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego „Raporty ekspertów”;
- 3) w przypadku zmian niewielkich typu IA, niewymagających natychmiastowego zgłoszenia, i które nie zostały dotychczas zgłoszone, a dotyczą dokumentacji objętej składanym wnioskiem – opis wszystkich zmian niewielkich typu IA dokonanych w okresie ostatnich 12 miesięcy w pozwoleniu i dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia; należy podać również datę wprowadzenia każdej opisanej zmiany niewielkiej typu IA;
- 4) kopię aktualnego pozwolenia wraz z potwierdzeniami wprowadzonych zmian w tym pozwoleniu i dokumentacji będącej podstawą wydania tego pozwolenia;
- 5) kopie aktualnych oraz uwzględniających proponowane zmiany: Charakterystyki Produktu Leczniczego albo Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotki, oznakowań opakowań bezpośrednich i zewnętrznych, jeżeli zmiany objęte wnioskiem ich dotyczą;
- 6) potwierdzenie uiszczenia opłaty za złożenie wniosku o zmianę danych stanowiących podstawę wydania pozwolenia.

§ 7. Każda zmiana w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego wymaga złożenia oddzielnego wniosku.

§ 8. Zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego określonych w § 5 dokonuje się w sposób i trybie określonym dla postępowania w sprawach o dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, z uwzględnieniem, że:

- 1) wniosek o dokonanie zmiany niewielkiej typu IA przedkłada się Prezesowi Urzędu w terminie 12 miesięcy od dnia wprowadzenia zmiany, a w przypadku zmian typu IA_{IN} wniosek należy przedłożyć niezwłocznie po wprowadzeniu zmiany;
- 2) decyzja Prezesa Urzędu o odmowie dokonania zmiany niewielkiej typu IA zobowiązuje podmiot odpowiedzialny do niezwłocznego zaprzestania stosowania danej zmiany;
- 3) postępowanie powinno zakończyć się w terminie 90 dni od dnia złożenia wniosku w przypadku zmian niewielkich typu IA i IB oraz w terminie 180 dni od dnia złożenia wniosku w przypadku zmian istotnych typu II.

§ 9. 1. Zmiany inne niż określone w § 5, dotyczące opakowań i ulotek i niezwiązane z Charakterystyką Produktu Leczniczego albo Charakterystyką Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, zgłasza się Prezesowi Urzędu.

2. Proponowane zmiany uważa się za przyjęte, jeżeli w terminie 90 dni od dnia ich zgłoszenia, Prezes Urzędu nie wniesie sprzeciwu. Proponowane zmiany uważa się za przyjęte także wtedy, gdy przed upływem tego terminu, Prezes Urzędu poinformuje o niewniesieniu sprzeciwu.

§ 10. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2012 r. w sprawie dokonywania zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. poz. 479).

§ 11. Do postępowań wszczętych i niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia stosuje się przepisy dotychczasowe.

§ 12. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

w porozumieniu

MINISTER

ROLNICTWA I ROZWOJU WSI

MINISTER ZDROWIA

**Załączniki
do
rozporządze
nia
Ministra
Zdrowia
z dnia ...
(poz. ...)**

Załącznik nr 1

**WZÓR
WNIOSEK O DOKONANIE ZMIAN W POZWOLENIU I DOKUMENTACJI
DOTYCZĄCEJ WPROWADZANIA DO OBROTU PRODUKTU
LECZNICZEGO**

PRODUKT LECZNICZY

PRODUKT LECZNICZY WETERYNARYJNY

Numer wniosku¹⁾:

Data złożenia¹⁾:

Typ zmiany (zaznaczyć wszystkie punkty mające zastosowanie)

- Typ IA_{IN}
- Typ IA
- Typ IB zmiana wymieniona w załączniku nr 2 do rozporządzenia
- Typ IB zmiana niewymieniona w załączniku nr 2 do rozporządzenia
- Typ II

Zmiana(y) dotyczy(ą):

- Danych administracyjnych
- Wskazań
- Wskazań pediatrycznych
- Bezpieczeństwa stosowania
- Pilnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania²⁾
- Jakości
- Corocznej zmiany szczepów w szczepionce przeciwko grypie ludzkiej
- Docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty nie są przeznaczone do spożycia przez ludzi
- Inne

¹⁾ Wypełnia pracownik Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zwanego dalej „Urzędem”.

²⁾ W przypadku pilnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, podmiot odpowiedzialny powinien niezwłocznie wprowadzić tymczasowe środki bezpieczeństwa, powiadamiając Prezesa Urzędu o otrzymanych doniesieniach i wprowadzonych tymczasowych środkach bezpieczeństwa. Jeżeli Prezes Urzędu w ciągu 24 godzin nie wniesie zastrzeżeń, podmiot odpowiedzialny wprowadza tymczasowe zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego i ulotce, niezwłocznie występując z wnioskiem o dokonanie odpowiedniej zmiany.

Nazwa produktu leczniczego:	Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego:
Substancja(e) czynna(e):	
Postać farmaceutyczna, moc i dawka substancji czynnej:	Imię, nazwisko i adres pełnomocnika podmiotu odpowiedzialnego ³⁾ :
Numer pozwolenia:	Numer telefonu:
Kod ATC/ATC Vet:	Numer faxu (nieobowiązkowy):
	E-mail:

³⁾ Należy załączyć pełnomocnictwo do reprezentowania podmiotu odpowiedzialnego.

RODZAJE ZMIAN

Załączono kopię stron załącznika nr 2 do rozporządzenia, właściwych dla wnioskowanych zmian z zaznaczeniem odpowiednich pól określających warunki oraz wymaganą dokumentację (dla zmian niewielkich typu IA oraz typu IB).

ZMIANY OBJĘTE NINIEJSZYM WNIOSEM:

ZMIANA GŁÓWNA:

(Należy zamieścić odpowiedni fragment z listy zmian znajdującej się na końcu wzoru wniosku, zgodnie z instrukcją znajdującą się nad listą zmian)

ZMIANA(Y) POWIĄZANA(E):

(Należy zamieścić odpowiedni fragment z listy zmian znajdującej się na końcu wzoru wniosku dotyczący zgłaszanej zmiany powiązanej. W przypadku braku zmian powiązanych należy wpisać „ Nie dotyczy”.)

DOKŁADNY ZAKRES I UZASADNIENIE WNISKOWANYCH ZMIAN ORAZ UZASADNIENIE DLA ZMIAN POWIĄZANYCH I KLASYFIKACJI ZMIAN NIEWYMIENIONYCH LUB NIESPEŁNIAJĄCYCH WARUNKÓW OKREŚLONYCH W ZAŁĄCZNIKU NR 2 DO ROZPORZĄDZENIA (JEŻELI DOTYCZY)

TEKST OBOWIĄZUJĄCY ^{4),5)}	TEKST PROPONOWANY ^{4),5)}

⁴⁾ Należy porównać dokładnie obowiązujące i proponowane zapisy w pozwoleniu, w dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego, w Charakterystyce Produktu Leczniczego albo Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotce i oznakowaniach opakowań bezpośrednich i zewnętrznych.

⁵⁾ W przypadku zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego albo Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotce i oznakowaniu opakowań bezpośrednich i zewnętrznych należy podkreślić lub wyróżnić zmienione słowa w powyższej tabeli bądź dostarczyć porównanie w formie oddzielnego załącznika.

INNE WNIOSKI⁶⁾

6) Należy wymienić wszystkie wnioski dotyczące tego produktu leczniczego będące w trakcie rozpatrywania.

ZALĄCZONO:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego
- Ulotka
- Oznakowanie opakowań bezpośrednich i zewnętrznych
- Projekty graficzne opakowań bezpośrednich i zewnętrznych

Oświadczenie podmiotu odpowiedzialnego:

Niniejszym składam wniosek o dokonanie zmiany w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego, tak jak to zostało wyszczególnione powyżej. Jednocześnie oświadczam, że (proszę zaznaczyć odpowiednie pola):

- Wszystkie zmiany zostały wymienione i nie ma żadnych innych zmian w załączonej dokumentacji
- Nie toczą się inne postępowania w sprawie zmian poza wymienionymi w tym wniosku
- Wszystkie warunki określone dla przedmiotowych zmian zostały spełnione (jeżeli dotyczy)
- Opłata została wniesiona

Termin wprowadzenia w życie zmiany: z dniem wydania decyzji Prezesa Urzędu
 w ciągu ... (*maksymalnie 6 miesięcy*) od dnia wydania decyzji Prezesa Urzędu lub od wskazanej we wniosku daty dla zmiany niewielkiej typu IA

Wysokość wniesionej opłaty: _____

W imieniu podmiotu odpowiedzialnego:

Stanowisko:

Imię i nazwisko:

Data i podpis:

LISTA ZMIAN

Proszę wybrać odpowiednie zmiany z poniższej listy i umieścić w części wniosku „ZMIANY OBJĘTE NINIEJSZYM WNIOSKIEM”, zgodnie z poniższą instrukcją:

We wniosku należy umieścić właściwy dla wnioskowanej zmiany fragment tabeli z nagłówkiem zawierającym ogólny opis zmiany oraz z zaznaczoną odpowiednią zmianą szczegółową (jeżeli dotyczy). Punkty tabeli niezwiązane z wnioskowaną zmianą należy usunąć.

Dla zmian niewielkich typu IA w ostatniej kolumnie należy wpisać datę ich wprowadzenia.

Gdy jeden z warunków dla zmiany niewielkiej typu IA nie został spełniony, a zmiana nie jest zmianą istotną typu II, zmianę należy zakwalifikować jako zmianę niewielką typu IB.

W celu zgłoszenia zmian niewymienionych w załączniku nr 2 do rozporządzenia podmiot odpowiedzialny powinien zaznaczyć „z) inna zmiana” we właściwej sekcji, na jej najniższym możliwym poziomie, tzn. wewnątrz konkretnej zmiany albo pod odpowiednim tytułem sekcji, zgodnie z proponowaną klasyfikacją.

Szczegółowe informacje na temat zakresu wnioskowanej zmiany należy podać w tabeli zawartej w części formularza „DOKŁADNY ZAKRES I UZASADNIENIE WNIOSKOWANYCH ZMIAN ORAZ UZASADNIENIE DLA ZMIAN POWIĄZANYCH I KLASYFIKACJI ZMIAN NIEWYMIENIONYCH LUB NIESPEŁNIAJĄCYCH WARUNKÓW OKREŚLONYCH W ZAŁĄCZNIKU NR 2 DO ROZPORZĄDZENIA”.

Po wypełnieniu formularza niniejszą listę należy usunąć ze składanego wniosku.

A. Zmiana administracyjna	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> A. 1 Zmiana nazwy lub adresu podmiotu odpowiedzialnego	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> A. 2 Zmiana nazwy produktu leczniczego	IB	Data wprowadzenia:

	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> A. 3 Zmiana nazwy substancji czynnej	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> A. 4 Zmiana nazwy lub adresu wytwórcy (w odpowiednich przypadkach wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej) lub dostawcy substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego, używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej (o ile są zawarte w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia), w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP)	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

A.5 Zmiana nazwy lub adresu wytwórcy produktu leczniczego, a także miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii:	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a) wytwórca, u którego następuje zwolnienie serii	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) wszystkie pozostałe	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> A. 6 Zmiana dotycząca kodu ATC/ATC Vet	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> A. Wykreślenie miejsc wytwarzania, w tym miejsc	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data

7	wytwarzania substancji czynnej, produktu pośredniego lub produktu leczniczego, miejsca pakowania, wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii, miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii, lub dostawcy materiału wyjściowego, odczynnika lub substancji pomocniczej (o ile są zawarte w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia)			wprowadzenia:
---	--	--	--	---------------

B.I.a Zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.a.1 Zmiana wytwórcy materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej lub zmiana wytwórcy substancji czynnej (w tym również wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej - jeżeli dotyczy), w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP):	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a) proponowany wytwórca jest podmiotem zależnym lub dominującym w rozumieniu ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o ofercie publicznej i warunkach wprowadzania instrumentów finansowych do zorganizowanego systemu obrotu oraz o spółkach publicznych (Dz. U. Nr 184, poz. 1539, z późn. zm.) wobec dotychczasowego wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/> b) wprowadzenie nowego wytwórcy substancji czynnej posiadającego główny zbiór danych dotyczący substancji czynnej (<i>Active Substance Master File</i>), zwany dalej „ASMF”	II	
<input type="checkbox"/> c) proponowany wytwórca stosuje zasadniczo odmienną drogę syntezy lub warunki wytwarzania, co może mieć wpływ na istotne właściwości substancji czynnej, takie jak profil zanieczyszczeń (jakościowych lub ilościowych) wymagający kwalifikacji lub właściwości fizykochemiczne wpływające na biodostępność	II	
<input type="checkbox"/> d) nowy wytwórca materiału wymagającego oceny bezpieczeństwa wirusologicznego lub oceny ryzyka przenoszenia czynników wywołujących zwierzęce gąbczaste encefalopatie przez produkty lecznicze (<i>Transmission of Animal Spongiform Encephalopathies</i>), zwane dalej „TSE”	II	
<input type="checkbox"/> e) zmiana odnosi się do biologicznej substancji czynnej lub do materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego używanych w procesie wytwarzania produktu biologicznego lub immunologicznego	II	

<input type="checkbox"/> f)	zmiany w zakresie miejsc kontroli substancji czynnej - dodanie lub zastąpienie wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.a.2 Zmiany dotyczące procesu wytwarzania substancji czynnej:		Typ zmiany			
<input type="checkbox"/> a)	niewielka zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> b)	istotna zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej, która może mieć znaczny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego	II			
<input type="checkbox"/> c)	zmiana dotyczy substancji biologicznej, immunologicznej lub użycia innej substancji chemicznej w procesie wytwarzania biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego i nie jest związana z protokołem	II			
<input type="checkbox"/> d)	zmiana dotyczy produktu leczniczego roślinnego i dotyczy pochodzenia geograficznego, procesu wytwarzania lub produkcji	II			
<input type="checkbox"/> e)	niewielka zmiana w części zamkniętej ASMF	IB			
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.a.3 Zmiana dotycząca wielkości serii (w tym zakresów wielkości serii) substancji czynnej lub produktu pośredniego:		Typ zmiany			
<input type="checkbox"/> a)	zwiększenie wielkości serii maksymalnie 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> b)	zmniejszenie wielkości serii	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> c)	zmiana wymaga oceny porównywalności biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej	II			
<input type="checkbox"/> d)	zwiększenie wielkości serii ponad 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii	IB			
<input type="checkbox"/> e)	skala dla biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej jest zwiększona albo zmniejszona bez zmiany procesu (np. duplikacja linii)	IB			
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.a.4	Zmiany dotyczące badań lub limitów	Typ zmiany
----------------	---	-------------------

wewnątrzprocesowych stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:					
<input type="checkbox"/> a)	zawężenie limitów wewnątrzprocesowych	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> b)	dodanie nowych badań i limitów wewnątrzprocesowych	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> c)	wykreślenie nieistotnego badania wewnątrzprocesowego	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> d)	rozszerzenie zatwierdzonych limitów badań wewnątrzprocesowych, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej	II			
<input type="checkbox"/> e)	wykreślenie badania wewnątrzprocesowego, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej	II			
<input type="checkbox"/> f)	dodanie lub zastąpienie badania wewnątrzprocesowego ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB			
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.a.5 Zmiany dotyczące substancji czynnej sezonowej, prepandemicznej lub pandemicznej szczepionki przeciwko grypie u ludzi:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a)	zastąpienie szczepu (szczepów) w sezonowej, prepandemicznej lub pandemicznej szczepionce przeciwko grypie u ludzi	II		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	

B.I.b Zmiana w procesie kontroli substancji czynnej		Typ zmiany			
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.b.1 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów specyfikacji substancji czynnej, materiału wyjściowego, produktu pośredniego, odczynników używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a)	zawężenie limitów w specyfikacji produktów leczniczych podlegających kontroli seryjnej wstępnej	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b)	zawężenie limitów w specyfikacji	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c)	dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data

	z odpowiednią metodą badania			wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	d) wykreślenie ze specyfikacji nieistotnego parametru (np. przestarzałego)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	e) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu leczniczego	II			
<input type="checkbox"/>	f) zmiana limitów poza zaakceptowany zakres w specyfikacji	II			
<input type="checkbox"/>	g) rozszerzenie zatwierdzonych limitów w specyfikacji dla materiałów wyjściowych, produktów pośrednich, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu leczniczego	II			
<input type="checkbox"/>	h) dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem substancji biologicznej lub immunologicznej) parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB			
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.b.2 Zmiana dotycząca metody badania substancji czynnej lub materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego, stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:		Typ zmiany			
<input type="checkbox"/>	a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	b) wykreślenie metody badania substancji czynnej lub materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	c) inne zmiany w metodzie badania odczynnika (w tym zastąpienie lub dodanie metody), niemające istotnego wpływu na ogólną jakość substancji czynnej	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	d) zmiana w biologicznej, immunologicznej lub immunochemicznej metodzie badania lub metodzie badania przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (np. mapowanie peptydów, mapowanie glikoprotein) lub jej zastąpienie	II			
<input type="checkbox"/>	e) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie metody) substancji czynnej lub materiału wyjściowego, produktu pośredniego	IB			
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.c Zmiana dotycząca opakowania substancji czynnej		Typ zmiany			
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data

		wprowadzenia:
--	--	----------------------

B.I.c.1 Zmiana dotycząca opakowania bezpośredniego substancji czynnej:	Typ zmiany			
<input type="checkbox"/> a) zmiana składu jakościowego lub ilościowego	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> b) zmiana składu jakościowego lub ilościowego w odniesieniu do jałowych i niezamrożonych biologicznych lub immunologicznych substancji czynnych	II			
<input type="checkbox"/> c) zmiana składu jakościowego lub ilościowego w odniesieniu do substancji czynnych płynnych (niejałowych)	IB			
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.c.2 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji opakowania bezpośredniego substancji czynnej:	Typ zmiany			
<input type="checkbox"/> a) zawężenie limitów w specyfikacji	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> c) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> d) dodanie lub zastąpienie parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB			
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.c.3 Zmiana dotycząca metod badania opakowania bezpośredniego substancji czynnej:	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.I.d.1 Zmiana dotycząca okresu ponownego badania, okresu ważności lub warunków przechowywania substancji czynnej, w przypadku braku w zatwierdzonej dokumentacji certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP) określającego okres ponownego badania:	Typ zmiany
---	-------------------

a) zmiana dotycząca okresu ponownego badania lub okresu ważności:			
<input type="checkbox"/>	1. skrócenie	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	2. wydłużenie okresu ponownego badania w oparciu o ekstrapolację danych dotyczących trwałości niezgodnych z wytycznymi Międzynarodowej Konferencji do spraw Harmonizacji (International Conference of Harmonisation), zwanej dalej „ICH”	II	
<input type="checkbox"/>	3. wydłużenie okresu ważności biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej, niezgodne z zatwierdzonym protokołem badań trwałości	II	
<input type="checkbox"/>	4. wydłużenie lub wprowadzenie okresu ponownego badania, okresu ważności na podstawie rzeczywistych danych z badań trwałości	IB	
b) zmiana dotycząca warunków przechowywania:			
<input type="checkbox"/>	1. zmiana warunków przechowywania substancji czynnej na bardziej restrykcyjne	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	2. zmiana warunków przechowywania biologicznych lub immunologicznych substancji czynnych, jeżeli badania trwałości nie zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym protokołem badań trwałości	II	
<input type="checkbox"/>	3. zmiana warunków przechowywania substancji czynnej	IB	
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.e.1 Wprowadzenie nowej lub rozszerzenie zatwierdzonej przestrzeni projektowej dla substancji czynnej, dotyczącej:	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> a) co najmniej jednej operacji jednostkowej w procesie wytwarzania substancji czynnej, w tym ewentualnych kontroli wewnątrzprocesowych lub metod badania	II
<input type="checkbox"/> b) metody badania materiałów wyjściowych, odczynników, produktów pośrednich lub substancji czynnej	II

	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> B.I.e.2 Wprowadzenie, po zatwierdzeniu, protokołu zarządzania zmianą, odnoszącego się do substancji czynnej	II

Typ zmiany

<input type="checkbox"/> B.I.e.3 Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do substancji czynnej	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
---	---	---------------------------

B.II.a Zmiana dotycząca opisu i składu produktu leczniczego	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.a.1 Zmiana lub dodanie nadruków, wytłoczeń lub innych oznakowań, obejmujące zastąpienie lub dodanie tuszy używanych do oznakowania produktu:	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a) zmiana nadruków, wytłoczeń lub innych oznakowań	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) zmiany rowka, kreski dzielącej, przeznaczonych do podziału na równe dawki	IB	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.a.2 Zmiany dotyczące kształtu lub wymiarów postaci farmaceutycznej:	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a) postaci farmaceutyczne o natychmiastowym uwalnianiu: tabletki, kapsułki, czopki i globulki	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) postaci farmaceutyczne dojelitowe o zmodyfikowanym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu oraz tabletki z rowkiem, kreską dzielącą, przeznaczonymi do podziału na równe dawki	IB	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.a.3 Zmiany substancji pomocniczych wchodzących w skład produktu leczniczego:	Typ zmiany	
a) zmiany w zakresie środków aromatyzujących lub barwników:		
<input type="checkbox"/> 1. dodanie, wykreślenie lub zastąpienie	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 2. zwiększenie albo zmniejszenie ilości	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 3. biologiczne produkty lecznicze weterynaryjne do stosowania doustnego, w których środek barwiący lub aromatyzujący ma znaczenie dla ich przyswajania przez docelowy gatunek zwierząt	II	
b) inne substancje pomocnicze:		
<input type="checkbox"/> 1. jakiegokolwiek niewielkie zmiany składu	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data

	ilościowego produktu leczniczego w zakresie substancji pomocniczych			wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	2. zmiany jakościowe lub ilościowe dotyczące co najmniej jednej substancji pomocniczej, które mogą mieć istotny wpływ na bezpieczeństwo, jakość lub skuteczność produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/>	3. zmiana związana z produktem biologicznym lub immunologicznym	II		
<input type="checkbox"/>	4. każda nowa substancja pomocnicza wytworzona z użyciem materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, wymagająca oceny danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego lub oceny ryzyka w zakresie TSE	II		
<input type="checkbox"/>	5. zmiana poparta badaniami biorównoważności	II		
<input type="checkbox"/>	6. zastąpienie jednej substancji pomocniczej porównywalną substancją pomocniczą o tych samych właściwościach funkcjonalnych i na podobnym poziomie	IB		
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		Data wprowadzenia:

B.II.a.4 Zmiana dotycząca masy otoczki postaci farmaceutycznych do stosowania doustnego lub masy otoczki kapsulek:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/>	a) stała postać farmaceutyczna do stosowania doustnego	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	b) postaci farmaceutyczne dojelitowe, o zmodyfikowanym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu, w których otoczka ma zasadnicze znaczenie dla mechanizmu uwalniania	II		
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		Data wprowadzenia:

	B.II.a.5 Zmiana stężenia pozajelitowego produktu leczniczego jednodawkowego do całkowitego podania, gdzie ilość substancji czynnej w dawce (moc) nie ulega zmianie	Typ zmiany
<input type="checkbox"/>		II

	B.II.a.6 Wykreślenie pojemnika dla rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika z opakowania	Typ zmiany
<input type="checkbox"/>		IB

B.II.b Zmiana w procesie wytwarzania produktu leczniczego:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		Data wprowadzenia:

--	--	--

B.II.b.1 Zastąpienie lub dodanie miejsca wytwarzania dla części lub całości procesu wytwarzania produktu leczniczego:	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) miejsce pakowania w opakowania zewnętrzne	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) miejsce pakowania w opakowania bezpośrednie	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania w opakowanie zewnętrzne, biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych	II		
<input type="checkbox"/> d) miejsce wymagające inspekcji wstępnej lub inspekcji pod kątem konkretnego produktu	II		
<input type="checkbox"/> e) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania w opakowanie bezpośrednie i zewnętrzne, produktów leczniczych niejałowych	IB		
<input type="checkbox"/> f) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania w opakowania zewnętrzne, produktów leczniczych jałowych przy zastosowaniu metody aseptycznej, z wyłączeniem biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych	IB		
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		Data wprowadzenia:

B.II.b.2 Zmiana dotycząca wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii, miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii produktu leczniczego:	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) zastąpienie lub dodanie miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii produktu leczniczego	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
b) zastąpienie lub dodanie wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii:			
<input type="checkbox"/> 1. z wyłączeniem kontroli, badania serii	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 2. łącznie z kontrolą, badaniem serii	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 3. łącznie z kontrolą, badaniem serii w odniesieniu do produktu biologicznego lub	II		

immunologicznego, przy czym jedna z stosowanych metod badania jest metodą biologiczną lub immunologiczną lub immunochemiczną	
--	--

B.II.b.3 Zmiany dotyczące procesu wytwarzania produktu leczniczego:	Typ zmiany			
<input type="checkbox"/> a) niewielka zmiana w procesie wytwarzania stałej postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu lub roztworów do stosowania doustnego	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> b) istotne zmiany w procesie wytwarzania, które mają znaczący wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego	II			
<input type="checkbox"/> c) zmiana wymagająca oceny porównywalności biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego	II			
<input type="checkbox"/> d) wprowadzenie niestandardowej metody sterylizacji końcowej	II			
<input type="checkbox"/> e) wprowadzenie lub zwiększenie nadmiaru technologicznego substancji czynnej	II			
<input type="checkbox"/> f) niewielka zmiana w procesie wytwarzania zawiesiny do stosowania doustnego	IB			
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.b.4 Zmiana dotycząca wielkości serii, w tym zakresów wielkości serii, produktu leczniczego:	Typ zmiany			
<input type="checkbox"/> a) zwiększenie wielkości serii maksymalnie 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> b) zmniejszenie maksymalnie 10 – krotnie	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> c) zmiana wymagająca oceny porównywalności biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego	II			
<input type="checkbox"/> d) zmiana dotyczy wszystkich innych postaci farmaceutycznych wytwarzanych w złożonych procesach wytwarzania	II			
<input type="checkbox"/> e) zwiększenie wielkości serii ponad 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii postaci farmaceutycznych o natychmiastowym uwalnianiu	IB			
<input type="checkbox"/> f) skala dla biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego jest zwiększona albo zmniejszona bez zmiany procesu (np. duplikacji linii)	IB			
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.b.5 Zmiany dotyczące badań wewnątrzprocesowych lub limitów stosowanych w procesie wytwarzania produktu leczniczego:	Typ zmiany			
<input type="checkbox"/> a) zawężenie limitów wewnątrzprocesowych	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> b) dodanie nowych badań i limitów	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> c) wykreślenie nieistotnego badania wewnątrzprocesowego	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> d) wykreślenie badania wewnątrzprocesowego, które ma istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego	II			
<input type="checkbox"/> e) rozszerzenie zatwierdzonych limitów badań wewnątrzprocesowych, które ma istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej produktu leczniczego	II			
<input type="checkbox"/> f) dodanie lub zastąpienie badania wewnątrzprocesowego ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB			
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.c Zmiana w procesie kontroli substancji pomocniczych wchodzących w skład produktu leczniczego	Typ zmiany			
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.c.1 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji substancji pomocniczej:	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) zawężenie limitów w specyfikacji	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) wykreślenie ze specyfikacji nieistotnego parametru (np. przestarzałego),	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> d) zmiana limitów poza zaakceptowany zakres	II		
<input type="checkbox"/> e) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/> f) dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem produktu biologicznego lub immunologicznego) parametru	IB		

w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.c.2 Zmiana dotycząca metody badania substancji pomocniczej:	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) zastąpienie biologicznej lub immunologicznej lub immunochemicznej metody badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego	II		
<input type="checkbox"/> d) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	IB		

B.II.c.3 Zmiana dotycząca źródła substancji pomocniczej lub odczynnika obciążonego ryzykiem TSE:	Typ zmiany		
a) zmiana materiału obciążonego ryzykiem TSE na materiał pochodzenia roślinnego lub materiał syntetyczny:			
<input type="checkbox"/> 1. dla substancji pomocniczych lub odczynników niewykorzystywanych w procesie wytwarzania biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej lub biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 2. dla substancji pomocniczych lub odczynników wykorzystywanych w procesie wytwarzania biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej lub biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego	IB		
<input type="checkbox"/> b) zmiana lub wprowadzenie materiału objętego ryzykiem TSE lub zastąpienie jednego materiału obciążonego ryzykiem TSE innym materiałem, nieobjętym certyfikatem zgodności w zakresie TSE	II		

B.II.c.4 Zmiana dotycząca drogi syntezy lub otrzymywania niefarmakopcalnej substancji pomocniczej (jeżeli jest opisana w dokumentacji):	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) niewielka zmiana w drodze syntezy lub otrzymywania niefarmakopcalnej substancji pomocniczej	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) zmiana specyfikacji lub zmiana fizykochemicznych właściwości substancji pomocniczej, która może wpłynąć na jakość produktu leczniczego	II		

<input type="checkbox"/> c) substancja pomocnicza jest substancją biologiczną lub immunologiczną	II	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	

B.II.d Zmiana w procesie kontroli produktu leczniczego	Typ zmiany	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	

B.II.d.1 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji produktu leczniczego:	Typ zmiany		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> a) zawężenie limitów w specyfikacji	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	
<input type="checkbox"/> b) zawężenie limitów w specyfikacji dla produktów leczniczych podlegających kontroli seryjnej wstępnej	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> d) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> e) zmiana limitów poza zaakceptowany zakres	II		
<input type="checkbox"/> f) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/> g) dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem produktu biologicznego lub immunologicznego) parametru do specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB		
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.d.2 Zmiana dotycząca metody badania produktu leczniczego:	Typ zmiany		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	
<input type="checkbox"/> b) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) zastąpienie biologicznej lub immunologicznej lub immunochemicznej metody badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego	II		
<input type="checkbox"/> d) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	IB		

	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> B.II.d.3 Zmiany dotyczące wprowadzenia zwalniania w czasie rzeczywistym lub zwalniania parametrycznego w procesie wytwarzania produktu leczniczego	II

B.II.e Zmiana dotycząca opakowania produktu leczniczego	Typ zmiany	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	

B.II.e.1 Zmiana dotycząca opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:	Typ zmiany		Data wprowadzenia:
a) zmiana składu jakościowego lub ilościowego:			
<input type="checkbox"/> 1. stała postać farmaceutyczna	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 2. półstała i niejałowa płynna postać farmaceutyczna	IB		
<input type="checkbox"/> 3. jałowe produkty lecznicze i biologiczne lub immunologiczne produkty lecznicze,	II		
<input type="checkbox"/> 4. zmiana dotyczy opakowania zapewniającego mniejszą ochronę, przy czym występują zmiany powiązane dotyczące warunków przechowywania lub skrócenia okresu ważności	II		
b) zmiana typu opakowania:			
<input type="checkbox"/> 1. stała, półstała i niejałowa płynna postać farmaceutyczna	IB		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 2. jałowe produkty lecznicze i biologiczne lub immunologiczne produkty lecznicze	II		
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		

B.II.e.2 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:	Typ zmiany		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> a) zawężenie limitów w specyfikacji	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	
<input type="checkbox"/> b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

<input type="checkbox"/> d) dodanie lub zastąpienie parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.e.3 Zmiana dotycząca metody badania opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.II.e.4 Zmiana dotycząca kształtu lub wymiarów opakowania bezpośredniego lub jego zamknięcia:	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) niejadalne produkty lecznicze	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) zmiana w kształcie lub wymiarach dotycząca podstawowego elementu opakowania, która może mieć istotny wpływ na podawanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub trwałość produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/> c) jadalne produkty lecznicze	IB		

B.II.e.5 Zmiana dotycząca wielkości opakowania produktu leczniczego:	Typ zmiany		
a) zmiana w liczbie jednostek (np. tabletek, ampulek) w opakowaniu:			
<input type="checkbox"/> 1. zmiana mieszcząca się w zakresie aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 2. zmiana niemieszcząca się w zakresie aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań	IB		
<input type="checkbox"/> b) wykreślenie wielkości opakowania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) zmiana masy napełnienia, objętości napełnienia jałowych, wielodawkowych lub jednodawkowych do częściowego podania produktów leczniczych, do stosowania pozajelitowego, oraz biologicznych lub immunologicznych wielodawkowych produktów leczniczych, do stosowania pozajelitowego	II		
<input type="checkbox"/> d) zmiana masy napełnienia, objętości napełnienia	IB		

innych produktów leczniczych niż wielodawkowe, lub jednodawkowe do częściowego podania produkty lecznicze do stosowania pozajelitowego		
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.e.6 Zmiana dotycząca każdego z elementów opakowania bezpośredniego, który nie ma kontaktu z produktem leczniczym, np. kolor kapsli, kolor obwódek na ampulkach, zmiana osłonki igły (inny rodzaj tworzywa sztucznego):	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) zmiana wpływająca na Charakterystykę Produktu Leczniczego albo Charakterystykę Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotkę oraz oznakowanie opakowań	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) zmiana niewpływająca na Charakterystykę Produktu Leczniczego albo Charakterystykę Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotkę oraz oznakowanie opakowań	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.II.e.7 Zmiana dotycząca dostawcy lub wytwórcy elementu opakowania lub wyrobu medycznego (jeżeli są wymienione w dokumentacji):	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) wykreślenie dostawcy lub wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) zastąpienie lub dodanie dostawcy lub wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) każda zmiana dostawcy lub wytwórcy komór inhalacyjnych do inhalatorów pod ciśnieniem z dozownikiem	II		

B.II.f.1 Zmiana dotycząca okresu ważności lub warunków przechowywania produktu leczniczego:	Typ zmiany		
a) skrócenie okresu ważności produktu leczniczego:			
<input type="checkbox"/> 1. zapakowanego w opakowanie handlowe	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 2. po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 3. po rozcieńczeniu lub rekonstytucji	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
b) wydłużenie okresu ważności produktu leczniczego:			
<input type="checkbox"/> 1. zapakowanego w opakowanie handlowe (w oparciu o dane z badań trwałości przeprowadzonych	IB		

	w czasie rzeczywistym)		
<input type="checkbox"/>	2. po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego (w oparciu o dane z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)	IB	
<input type="checkbox"/>	3. po rozcieńczeniu lub rekonstytucji (w oparciu o dane z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)	IB	
<input type="checkbox"/>	4. wydłużenie okresu ważności w oparciu o ekstrapolację danych z badań trwałości niezgodnych z wytycznymi ICH	II	
<input type="checkbox"/>	5. wydłużenie okresu ważności biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego, zgodnie z zatwierdzonym protokołem badań trwałości	IB	
<input type="checkbox"/>	c) zmiana warunków przechowywania biologicznych produktów leczniczych, jeżeli badania trwałości nie zostały przeprowadzone zgodnie z zatwierdzonym protokołem badań trwałości	II	
<input type="checkbox"/>	d) zmiana warunków przechowywania produktu leczniczego lub produktu rozcieńczonego, po rekonstytucji	IB	
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.g.1 Wprowadzenie nowej lub rozszerzenie zatwierdzonej przestrzeni projektowej dla produktu leczniczego, z wyjątkiem produktów biologicznych, dotyczące:		Typ zmiany
<input type="checkbox"/>	a) co najmniej jednej operacji jednostkowej w procesie wytwarzania produktu leczniczego, w tym ewentualnych kontroli wewnątrzprocesowych lub metod badania	II
<input type="checkbox"/>	b) metod badania substancji pomocniczych, produktów pośrednich lub produktu leczniczego	II

<input type="checkbox"/>	B.II.g.2 Wprowadzenie protokołu zarządzania zmianą porejestracyjną, odnoszącego się do produktu leczniczego	Typ zmiany II
--------------------------	--	-------------------------

<input type="checkbox"/>	B.II.g.3 Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do produktu leczniczego	Typ zmiany <input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
--------------------------	---	--	---------------------------

B.III.1 Złożenie nowego lub uaktualnionego certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP) dla substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego wykorzystywanego w procesie wytwarzania substancji czynnej, substancji pomocniczej:		Typ zmiany	
a) certyfikat zgodności z odpowiednią monografią szczegółową Farmakopei Europejskiej:			
<input type="checkbox"/>	1. nowy certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	2. uaktualniony certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	3. nowy certyfikat od nowego wytwórcy (zastąpienie lub dodanie)	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB Data wprowadzenia:
b) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE dla substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego lub substancji pomocniczej:			
<input type="checkbox"/>	1. nowy certyfikat dla substancji czynnej od nowego lub uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	2. nowy certyfikat dla materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego lub substancji pomocniczej od nowego lub uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	3. uaktualniony certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB Data wprowadzenia:

B.III.2 Zmiana w celu spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego:		Typ zmiany	
a) zmiana specyfikacji byleż substancji niefarmakopealnej w celu spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego:			
<input type="checkbox"/>	1. substancja czynna	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	2. substancja pomocnicza, materiał wyjściowy do wytwarzania substancji czynnej	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	b) zmiana w celu spełnienia warunków stosownej uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	c) zmiana w specyfikacjach z wymagań farmakopei narodowej państwa członkowskiego na wymagania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB Data wprowadzenia:

Farmakopei Europejskiej			
-------------------------	--	--	--

B.IV Zmiana dotycząca wyrobów medycznych dołączonych do produktu leczniczego	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.IV.1 Zmiana dotycząca dozownika lub aplikatora:	Typ zmiany	
a) dodanie lub zastąpienie wyrobu, który nie jest integralną częścią opakowania bezpośredniego:		
<input type="checkbox"/> 1. wyrób z oznakowaniem CE	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 2. wyrób bez oznakowania CE tylko dla produktów leczniczych weterynaryjnych	IB	
<input type="checkbox"/> 3. komora inhalacyjna dla inhalatorów z dozownikiem	II	
<input type="checkbox"/> b) wykreślenie wyrobu	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) dodanie lub wymiana wyrobu, który jest integralną częścią opakowania bezpośredniego	II	

B.IV.2 Zmiana w parametrach lub limitach specyfikacji dozownika lub aplikatora dla produktów leczniczych weterynaryjnych:	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a) zawężenie limitów specyfikacji	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) rozszerzenie zatwierdzonych limitów specyfikacji, które ma istotny wpływ na ogólną jakość wyrobu	II	
<input type="checkbox"/> d) wykreślenie parametru w specyfikacji, który ma istotny wpływ na ogólną jakość wyrobu	II	
<input type="checkbox"/> e) dodanie parametru do specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB	
<input type="checkbox"/> f) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.IV.3 Zmiana dotycząca metody kontroli dozownika lub aplikatora dla produktów leczniczych weterynaryjnych:	Typ zmiany
--	-------------------

<input type="checkbox"/> a) niewielka zmiana w zatwierdzonej metodzie badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.V.a.1 Włączenie nowego, uaktualnionego lub zmienionego głównego zbioru danych dotyczących osocza (Plasma Master File) zwanego dalej „PMF”, do dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia (2 etap oceny PMF – PMF 2nd step procedure):	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) pierwsze włączenie nowego PMF, który ma wpływ na właściwości produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/> b) pierwsze włączenie nowego PMF, który nie ma wpływu na właściwości produktu leczniczego	IB		
<input type="checkbox"/> c) włączenie uaktualnionego, zmienionego PMF, którego zmiany mają wpływ na właściwości produktu leczniczego	IB		
<input type="checkbox"/> d) włączenie uaktualnionego, zmienionego PMF, którego zmiany nie mają wpływu na właściwości produktu leczniczego	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.V.a.2 Włączenie nowego, uaktualnionego lub zmienionego głównego zbioru danych dotyczących antygenów szczepionkowych (Vaccine Active Master File), zwanego dalej „VAMF”, do dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia (2 etap oceny VAMF – VAMF 2nd step procedure):	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) pierwsze włączenie nowego VAMF	II		
<input type="checkbox"/> b) włączenie uaktualnionego, zmienionego VAMF, którego zmiany mają wpływ na właściwości produktu leczniczego	IB		
<input type="checkbox"/> c) włączenie uaktualnionego, zmienionego VAMF, którego zmiany nie mają wpływu na właściwości produktu leczniczego	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.V.b.1 Uaktualnienie dokumentacji dotyczącej jakości na mocy decyzji Komisji Europejskiej zgodnie z procedurą wymienioną w art. 30 lub 31 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) lub art. 34 lub 35 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/82/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do	Typ zmiany	
--	------------	--

weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 1) (procedura wyjaśniająca):			
<input type="checkbox"/> a)	zmiana wdrażająca wyniki procedury wyjaśniającej	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b)	harmonizacja dokumentacji dotyczącej jakości nie była częścią procedury wyjaśniającej, a uaktualnienie ma na celu jej harmonizację	II	

B.V.c.1 Uaktualnienie dokumentacji dotyczącej jakości w celu wdrożenia zmian wymaganych przez Europejską Agencję Leków, właściwy organ krajowy w wyniku oceny protokołu zarządzania zmianą:		Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a)	wdrożenie zmiany, która nie wymaga dodatkowych danych	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b)	wdrożenie zmiany, która wymaga dodatkowych danych	IB	
<input type="checkbox"/> c)	wdrożenie zmiany dla biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego	IB	

C.I Zmiana dotycząca bezpieczeństwa, skuteczności i monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych		Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

C.I.1 Zmiana dotycząca Charakterystyki Produktu Leczniczego albo Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotki lub oznakowania opakowań w następstwie procedury opisanej w art. 30 lub 31 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) lub art. 34 lub 35 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/82/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 1) (procedura wyjaśniająca):		Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a)	produkt leczniczy jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b)	produkt leczniczy nie jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej, zmiana wdraża wyniki procedury wyjaśniającej, a podmiot odpowiedzialny nie składa żadnych dodatkowych	IB	

	danych	
<input type="checkbox"/>	c) produkt leczniczy nie jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej, zmiana wdraża wyniki procedury wyjaśniającej, a podmiot odpowiedzialny złożył dodatkowe dane	II

C.I.2 Zmiana dotycząca Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki, oznakowania opakowań odtwórczego, hybrydowego, biopodobnego produktu leczniczego w następstwie oceny tej samej zmiany dla produktu referencyjnego, albo zmiana dotycząca Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotki, oznakowania opakowań produktu leczniczego weterynaryjnego, o którym mowa w art. 15a ust. 1, 6, 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, w następstwie oceny tej samej zmiany dla referencyjnego produktu leczniczego:		Typ zmiany
<input type="checkbox"/>	a) wdrożenie zmiany, dla której podmiot odpowiedzialny nie składa nowych dodatkowych danych	IB
<input type="checkbox"/>	b) wdrożenie zmiany, która wymaga poparcia nowymi danymi (np. dotyczącymi biorównoważności)	II

C.I.3 Wprowadzenie zmian wymaganych przez Europejską Agencję Leków, właściwy organ państwa członkowskiego w wyniku oceny: pilnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania (Urgent Safety Restriction); dla grupy produktów leczniczych; okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania, planu zarządzania ryzykiem, zaleceń lub szczególnych zobowiązań wynikających z procesu dopuszczenia do obrotu; danych złożonych zgodnie z art. 45 lub 46 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1901/2006 z dnia 12 grudnia 2006 r.w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniającego rozporządzenie (EWG) nr 1768/92, dyrektywę 2001/20/WE, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz.Urz. UE L 378 z 27.12.2006, str. 1); zmian odzwierciedlających podstawową Charakterystykę Produktu Leczniczego opracowaną przez właściwy organ:		Typ zmiany
<input type="checkbox"/>	a) wprowadzenie uzgodnionego brzmienia zmiany, dla której podmiot odpowiedzialny nie złożył nowych dodatkowych danych	IB
<input type="checkbox"/>	b) wprowadzenie zmiany, która wymaga poparcia nowymi danymi	II

		Typ zmiany
<input type="checkbox"/>	C.I.4 Zmiany związane z istotnymi modyfikacjami Charakterystyki Produktu Leczniczego albo Charakterystyki Produktu Leczniczego	II

Weterynaryjnego, wynikające w szczególności z nowych danych dotyczących jakości, danych przedklinicznych, lub klinicznych lub w wyniku monitorowania bezpieczeństwa stosowania	
--	--

C.I.5 Zmiana dotycząca kategorii dostępności produktu leczniczego:	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> a) dla odtwórczych, hybrydowych, biopodobnych produktów leczniczych w następstwie zatwierdzenia zmiany kategorii dostępności dla referencyjnego produktu leczniczego albo produktów leczniczych weterynaryjnych, o których mowa w art. 15a ust. 1, 6, 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne jako konsekwencja zatwierdzenia zmiany kategorii dostępności referencyjnego produktu leczniczego	IB
<input type="checkbox"/> b) wszystkie pozostałe zmiany kategorii dostępności	II

C.I.6 Zmiana wskazań terapeutycznych:	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> a) dodanie nowego wskazania terapeutycznego lub modyfikacja zatwierdzonego wskazania	II
<input type="checkbox"/> b) wykreślenie wskazania terapeutycznego	IB

C.I.7 Wykreślenie:	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> a) postaci farmaceutycznej	IB
<input type="checkbox"/> b) mocy	IB

C.I.8 Wprowadzenie nowego systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania:	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> a) który nie został oceniony przez właściwy organ państwa członkowskiego, Europejską Agencję Leków dla innego produktu tego samego podmiotu odpowiedzialnego,	II
<input type="checkbox"/> b) który został oceniony przez właściwy organ państwa członkowskiego, Europejską Agencję Leków dla innego produktu tego samego podmiotu odpowiedzialnego.	IB

C.I.9 Zmiany dotyczące istniejącego systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania zgodnie ze szczegółowym opisem systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania (Detailed Description of Pharmacovigilance System), zwanego dalej "DDPS"	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> a) zmiana osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/> b) zmiana danych teleadresowych osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB

Data wprowadzenia:
Data wprowadzenia:

	bezpieczeństwa stosowania				
<input type="checkbox"/>	c) zmiana procedury zastępowania osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	d) zmiana dotycząca bazy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania (np. wprowadzenie nowej bazy danych, w tym przeniesienie danych dotyczących bezpieczeństwa lub analiza i przekazywanie raportów do nowego systemu)	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	e) zmiany w zasadniczych warunkach umowy z osobami lub organizacjami trzecimi, zaangażowanymi w wypełnianie zobowiązań wynikających z monitorowania bezpieczeństwa stosowania i opisanymi w DDPS, w szczególności w przypadku, gdy elektroniczne zgłaszanie pojedynczych przypadków działań niepożądanych, prowadzenie głównej bazy danych, detekcja sygnału lub przygotowywanie okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania jest zlecane wykonawcy zewnętrznemu	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	f) wykreślenie zagadnień objętych procedurami pisemnymi, opisującymi działania w zakresie monitorowania bezpieczeństwa stosowania	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	g) zmiana miejsca wykonywania czynności związanych z monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	h) inne zmiany w DDPS, które nie mają wpływu na funkcjonowanie systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania (np. zmiana głównego miejsca przechowywania, archiwizacji danych, zmiany administracyjne, aktualizacja akronimów, zmiany nazw funkcji, procedur)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	i) zmiana w DDPS w następstwie oceny tego samego DDPS w odniesieniu do innego produktu leczniczego tego samego podmiotu odpowiedzialnego	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

C.II Zmiana dotycząca bezpieczeństwa, skuteczności i monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> C.II.1 Zmiany dotyczące zmiany lub dodania docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane	II

od nich produkty nie są przeznaczone do spożycia przez ludzi	
--	--

C.II.2 Wykreślenie docelowego gatunku zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są albo nie są przeznaczone do spożycia przez ludzi:	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> a) wykreślenie wynikające ze względów bezpieczeństwa	II
<input type="checkbox"/> b) wykreślenie niewynikające ze względów bezpieczeństwa	IB

<input type="checkbox"/> C.II.3 Zmiany okresu karencji dla produktu leczniczego weterynaryjnego	Typ zmiany II
--	-------------------------

<input type="checkbox"/> C.II.4 Zmiany dotyczące zastąpienia lub dodania serotypu, szczepu, antygeny lub połączenia serotypów, szczepów lub antygenów dla szczepionek weterynaryjnych przeciwko ptasiej grypie, pryszczycy lub chorobie niebieskiego języka	Typ zmiany II
--	-------------------------

<input type="checkbox"/> C.II.5 Zmiany dotyczące zastąpienia szczepu dla szczepionek weterynaryjnych przeciwko grypie koni	Typ zmiany II
---	-------------------------

D. Zmiany w PMF lub VAMF	Typ zmiany	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	

<input type="checkbox"/> D.1 Zmiana nazwy lub adresu właściciela certyfikatu VAMF	Typ zmiany <input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
--	--	---------------------------

<input type="checkbox"/> D.2 Zmiana nazwy lub adresu właściciela certyfikatu PMF	Typ zmiany <input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
---	--	---------------------------

<input type="checkbox"/> D.3 Zmiana obecnego właściciela certyfikatu PMF lub przeniesienie certyfikatu na nowego właściciela	Typ zmiany <input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
---	--	---------------------------

<input type="checkbox"/> D.4 Zmiana nazwy lub adresu instytucji odpowiedzialnej	Typ zmiany <input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data
--	--	-------------

<p>za wszelkie aspekty pobierania i testowania ludzkiej krwi i składników krwi, niezależnie od ich planowanego przeznaczenia, oraz za ich przetwarzanie, przechowywanie i dystrybucję z przeznaczeniem do transfuzji, w tym jednostki publicznej służby krwi oraz ośrodka zbierania krwi, osocza</p>			<p>wprowadzenia:</p>
<p><input type="checkbox"/> D.5 Zastąpienie lub dodanie ośrodka zbierania krwi, osocza w ramach instytucji już włączonej do PMF</p>	<p>Typ zmiany</p> <p>IB</p>		
<p><input type="checkbox"/> D.6 Usunięcie lub zmiana statusu (operacyjny albo nieoperacyjny) instytucji zajmującej się zbieraniem krwi, osocza lub badaniem donacji i puli osocza</p>	<p>Typ zmiany</p> <p><input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB</p>		<p>Data wprowadzenia:</p>
<p><input type="checkbox"/> D.7 Dodanie nowej instytucji zajmującej się zbieraniem krwi, osocza, niewłączonej do PMF</p>	<p>Typ zmiany</p> <p>II</p>		
<p><input type="checkbox"/> D.8 Zastąpienie lub dodanie ośrodka zajmującego się badaniem krwi, osocza lub puli osocza w ramach instytucji już włączonej do PMF</p>	<p>Typ zmiany</p> <p>IB</p>		
<p><input type="checkbox"/> D.9 Dodanie nowej instytucji zajmującej się badaniem krwi, osocza lub puli osocza, niewłączonej do PMF</p>	<p>Typ zmiany</p> <p>II</p>		
<p><input type="checkbox"/> D.10 Zastąpienie lub dodanie nowej instytucji lub ośrodka, w którym przechowuje się osocze</p>	<p>Typ zmiany</p> <p>IB</p>		
<p><input type="checkbox"/> D.11 Usunięcie instytucji lub ośrodka, w którym przechowuje się osocze</p>	<p>Typ zmiany</p> <p><input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB</p>		<p>Data wprowadzenia:</p>
<p><input type="checkbox"/> D.12 Zastąpienie lub dodanie instytucji zajmującej się transportem osocza</p>	<p>Typ zmiany</p> <p>IB</p>		
<p><input type="checkbox"/> D.13 Usunięcie instytucji zajmującej się transportem osocza</p>	<p>Typ zmiany</p> <p><input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB</p>		<p>Data wprowadzenia:</p>

	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> D.14 Dodanie zestawu posiadającego oznakowanie CE, używanego do badań poszczególnej donacji, jako nowego zestawu lub zestawu zastępującego istniejący	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
D.15 Dodanie zestawu nieposiadającego oznakowania CE, używanego do badania poszczególnej donacji, jako nowego zestawu lub zestawu zastępującego istniejący:	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) nowy zestaw do badań nie został wcześniej zatwierdzony w PMF dla żadnego ośrodka zajmującego się badaniem donacji	II		
<input type="checkbox"/> b) nowy zestaw do badań został zatwierdzony w PMF dla innego ośrodka zajmującego się badaniem donacji	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> D.16 Zmiana zestawu, metody stosowanych do badania puli krwi, osocza (przeciwciała lub antygen, lub test NAT)	II		
	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> D.17 Wprowadzenie lub rozszerzenie procedury dotyczącej kwarantanny zapasów	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> D.18 Usunięcie okresu kwarantanny zapasów lub jego skrócenie	IB		
D.19 Zastąpienie lub dodanie pojemników na krew (np. torebek, butelek):	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) nowe pojemniki na krew posiadają oznakowanie CE	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) nowe pojemniki na krew nie posiadają oznakowania CE	II		
D.20 Zmiana dotycząca przechowywania lub transportu:	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) warunki przechowywania lub transportu	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) maksymalny okres przechowywania osocza	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> D.21 Wprowadzenie badania na obecność markerów wirusowych, jeżeli wprowadzenie to będzie miało istotny wpływ na ocenę bezpieczeństwa wirusowego	II		

<input type="checkbox"/> D.22 Zmiana dotycząca przetwarzania puli osocza (np. metody wytwarzania, wielkości puli, przechowywania próbek puli osocza)	Typ zmiany IB
---	-------------------------

<input type="checkbox"/> D.23 Zmiana dotycząca działań, które należałoby podjąć w przypadku retrospektywnego wykrycia, że pobrany materiał powinien zostać wykluczony z procesu przetwarzania (procedura <i>look-back</i>)	Typ zmiany II
---	-------------------------

Załącznik nr 2

RODZAJ I ZAKRES DOKONYWANYCH ZMIAN ORAZ ZAKRES WYMAGANYCH DOKUMENTÓW I BADAŃ UZASADNIAJĄCYCH WPROWADZENIE ZMIANY

Odniesienia w niniejszym załączniku dotyczącym zmian danych objętych pozwoleniem oraz zmian w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia oznaczają dodanie, zastąpienie lub wykreślenie, o ile nie wskazano inaczej. Jeżeli zmiany w dokumentacji dotyczą jedynie korekt redakcyjnych, należy włączyć je do zmiany dotyczącej tej części dokumentacji. W takich przypadkach należy przedstawić deklarację, że zawartość przedmiotowej części dokumentacji w wyniku korekt redakcyjnych nie uległa zmianie wykraczającej poza istotę przedłożonej zmiany.

Nie jest konieczne złożenie wniosku o dokonanie zmiany w pozwoleniu i dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia w przypadku uaktualnienia monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego, jeżeli zgodność dokumentacji z uaktualnioną monografią zostanie wprowadzona w życie w ciągu sześciu miesięcy od dnia jej publikacji, a w dokumentacji zamieszczone zostało odniesienie do uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego.

W przypadku zmian w PMF i VAMF, należy zastosować klasyfikację zmian zgodną z rozporządzeniem. Wykaz zmian właściwych dla PMF lub VAMF określony jest w części D załącznika. W wyniku wprowadzenia tych zmian, każda dokumentacja będąca podstawą wydania pozwolenia musi zostać uaktualniona zgodnie z częścią B.V załącznika.

W przypadku gdy dokumentacja dotycząca osocza ludzkiego, stosowanego jako materiał wyjściowy dla osoczo pochodnego produktu leczniczego nie jest przedłożona w formie PMF, lecz jako część dokumentacji produktu leczniczego, zmiany dotyczące tego materiału wyjściowego należy rozpatrywać zgodnie z załącznikiem.

Spis treści:

A. ZMIANY ADMINISTRACYJNE

B. ZMIANY JAKOŚCIOWE

I. Substancja czynna

- a) wytwarzanie
- b) kontrola substancji czynnej
- c) opakowanie substancji czynnej
- d) trwałość
- e) Przestrzeń Projektowa (Design Space)

II. Produkt leczniczy

- a) opis i skład
- b) wytwarzanie
- c) kontrola substancji pomocniczych
- d) kontrola produktu leczniczego
- e) opakowanie produktu leczniczego
- f) trwałość
- g) Przestrzeń Projektowa (Design Space)

III. Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską, TSE, monografie

IV. Wyroby medyczne – dołączone do produktu leczniczego

V. Zmiany w pozwoleniu wynikające z innych procedur regulacyjnych

- a) PMF lub VAMF
- b) procedura wyjaśniająca
- c) protokół zarządzania zmianą

C. ZMIANY DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA, SKUTECZNOŚCI i MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA

I. Produkty lecznicze i produkty lecznicze weterynaryjne

II. Produkty lecznicze weterynaryjne – zmiany szczegółowe

D. PMF lub VAMF

A. ZMIANY ADMINISTRACYJNE

A.1 Zmiana nazwy lub adresu podmiotu odpowiedzialnego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
--	--------------------------------------	--	-------------------

	1	1, 2	IA_{IN}
Warunki:			
1. Podmiot odpowiedzialny nie ulega zmianie			
Dokumentacja:			
1. Dokument z odpowiedniego rejestru, w którym podana jest nowa nazwa lub nowy adres			
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

A.2 Zmiana nazwy produktu leczniczego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1	IB
Dokumentacja:			
1. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

A.3 Zmiana nazwy substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1,2	1, 2	IA_{IN}

Warunki:			
1. Substancja czynna pozostaje bez zmian			
2. W przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych stosowanych u docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi, nowa nazwa została opublikowana w rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 470/2009 z dnia 6 maja 2009 r. ustanawiającym wspólnotowe procedury określania maksymalnych limitów pozostałości substancji farmakologicznie czynnych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego oraz uchylającym rozporządzenie Rady (EWG) nr 2377/90 oraz zmieniającym dyrektywę 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz. Urz. UE L 152 z 16.06.2009, str. 11), przed wprowadzeniem tej zmiany			
Dokumentacja:			
1. Dowód zatwierdzenia nazwy przez WHO lub kopia wykazu międzynarodowych niezatrzeżonych nazw (<i>International Nonproprietary Name</i> , zwanych dalej „INN”). W przypadku produktów leczniczych roślinnych należy przedstawić deklarację, że nazwa jest zgodna z „Wytycznymi dotyczącymi jakości produktów leczniczych roślinnych” (<i>Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products</i>) oraz „Wytycznymi dotyczącymi deklarowania substancji czynnych i przetworów roślinnych w produktach leczniczych roślinnych lub tradycyjnych produktach leczniczych roślinnych” (<i>Note for Guidance on Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products</i>)			
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

Zmiana nazwy lub adresu wytwórcy	Warunki,	Dokumentacja	Typ zmiany
---	-----------------	---------------------	-------------------

(w odpowiednich przypadkach wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej) lub dostawcy substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego, używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej (o ile są zawarte w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia), w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP)	które należy spełnić	a, którą należy złożyć	
	1	1, 2, 3	IA

Warunki:

1. Miejsce wytwarzania i wszystkie operacje związane z wytwarzaniem nie ulegają zmianie

Dokumentacja:

1. Kopia dokumentu (np. zezwolenia na wytwarzanie, certyfikatu potwierdzającego zgodność warunków wytwarzania z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania (*Good Manufacturing Practice*), zwanego dalej „certyfikatem GMP”) potwierdzającego nową nazwę lub nowy adres
2. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w CTD, a w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie określonym przez wytyczne dla wnioskodawców (*Notice to Applicants*), zwanym dalej „NTA”)
3. W przypadku zmiany w nazwie lub adresie właściciela ASMF, należy przedstawić podpisany oryginał upoważnienia do wglądu do ASMF (*Letter of Access*)

A.5 Zmiana nazwy lub adresu wytwórcy produktu leczniczego, a także miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja a, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) wytwórca, u którego następuje zwolnienie serii	1	1, 2	IA _{IN}
b) wszystkie pozostałe	1	1, 2	IA

Warunki:

1. Miejsce wytwarzania i wszystkie czynności związane z wytwarzaniem pozostają bez zmian

Dokumentacja:

1. Kopia dokumentu (np. zezwolenia na wytwarzanie, certyfikatu GMP) potwierdzającego nową nazwę lub nowy adres
2. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), w tym Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy

A.6 Zmiana dotycząca kodu ATC/	Warunki,	Dokumentacja	Typ zmiany
--------------------------------	----------	--------------	------------

ATC Vet	które należy spełnić	a, którą należy złożyć	
	1	1, 2	IA
Warunki:			
1. Zmiana wynikająca z przyznania lub zmiany kodu ATC/ATC Vet			
Dokumentacja:			
1. Dowód zatwierdzenia kodu przez WHO lub kopia wykazu kodów ATC/ATC Vet			
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

A.7 Wykreślenie miejsc wytwarzania, w tym miejsc wytwarzania substancji czynnej, produktu pośredniego lub produktu leczniczego, miejsca pakowania, wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii, miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii lub dostawcy materiału wyjściowego, odczynnika lub substancji pomocniczej (o ile są zawarte w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1,2,	1, 2, 3	IA
Warunki:			
1. Pozostaje przynajmniej jedno miejsce lub jeden wytwórca, którzy zostali uprzednio zatwierdzeni, spełniający te same funkcje, co wykreślone miejsce lub wykreślony wytwórca			
2. Wykreślenie nie jest wynikiem nieprawidłowości w procesie wytwarzania			
Dokumentacja:			
1. Wniosek o dokonanie zmiany wyraźnie wskazuje aktualnych oraz proponowanych wytwórców z określeniem zakresu czynności w procesie wytwarzania produktu leczniczego			
2. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), jeżeli dotyczy			
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

B. ZMIANY JAKOŚCIOWE

1. Substancja czynna a) wytwarzanie

B.I.a.1 Zmiana wytwórcy materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej lub zmiana wytwórcy substancji	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
---	--------------------------------------	--	-------------------

czynnej, w tym również wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej - jeżeli dotyczy, w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP):			
a) proponowany wytwórca jest podmiotem zależnym lub dominującym w rozumieniu ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o ofercie publicznej i warunkach wprowadzania instrumentów finansowych do zorganizowanego systemu obrotu oraz o spółkach publicznych wobec dotychczasowego wytwórcy	1,2,3	1, 2,3,4,5,6,7	IA _{IN}
b) wprowadzenie nowego wytwórcy substancji czynnej posiadającego ASMF			II
c) proponowany wytwórca stosuje zasadniczo odmienną drogę syntezy lub warunki wytwarzania, co może mieć wpływ na istotne właściwości substancji czynnej, takie jak profil zanieczyszczeń (jakościowych lub ilościowych) wymagający kwalifikacji lub właściwości fizykochemiczne wpływające na biodostępność			II
d) nowy wytwórca materiału wymagającego oceny bezpieczeństwa wirusologicznego lub oceny ryzyka przenoszenia czynników wywołujących TSE			II
e) zmiana odnosi się do biologicznej substancji czynnej lub do materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego używanych w procesie wytwarzania produktu biologicznego lub immunologicznego			II
f) zmiany w zakresie miejsc kontroli substancji czynnej - dodanie lub zastąpienie wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej	2,4	1,5	IA
Warunki: 1. W odniesieniu do materiałów wyjściowych i odczynników specyfikacje, w tym również te dotyczące punktów kontroli wewnątrzprocesowej, oraz metody badań wszystkich materiałów nie ulegają zmianie. W odniesieniu do produktów pośrednich			

i substancji czynnych specyfikacje, w tym również te dotyczące punktów kontroli wewnątrzprocesowej oraz metody badań wszystkich materiałów, proces wytwarzania (włączając w to wielkość serii), oraz szczegóły drogi syntezy nie ulegają zmianie

2. Substancja czynna nie jest substancją biologiczną, immunologiczną ani substancją jałową
3. W przypadku gdy w procesie wytwarzania stosuje się materiały pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, wytwórca nie korzysta z usług nowego wytwórcy, co do którego wymagana jest ocena bezpieczeństwa wirusologicznego lub zgodność z aktualnymi „Wytycznymi w sprawie zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastych encefalopatii przez produkty lecznicze i w weterynarii” (*„Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products”*)
4. Transfer metod analitycznych ze starego miejsca do nowego został zakończony z wynikiem pozytywnym

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), jeżeli dotyczy
2. Deklaracja podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF (jeżeli dotyczy), potwierdzająca, że droga syntezy (lub, w przypadku produktów leczniczych roślinnych, metoda przygotowania, pochodzenie geograficzne, wytwarzanie substancji roślinnej procesu wytwarzania - jeżeli dotyczy), procedury kontroli jakości i specyfikacje substancji czynnej i materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej (jeżeli dotyczy), są identyczne z zatwierdzonymi
3. Certyfikat bezpieczeństwa wydany przez Komisję Farmakopei Europejskiej do celów oceny ryzyka TSE, w odniesieniu do każdego nowego źródła materiału lub dokumentacja dowodząca, że to konkretne źródło materiału obarczonego ryzykiem TSE zostało uprzednio ocenione przez właściwy organ i że jest zgodne z aktualnymi „Wytycznymi w sprawie zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastych encefalopatii przez produkty lecznicze i w weterynarii” (*„Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products”*), jeżeli dotyczy. Informacje powinny obejmować następujące elementy: nazwa wytwórcy, gatunek zwierzęcia i tkanka, z której pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego wykorzystanie i uprzednie zatwierdzenie
4. Wyniki badań analitycznych (w postaci tabeli porównawczej) co najmniej dwóch serii (minimum w skali pilotażowej) substancji czynnej pochodzącej od dotychczasowych i proponowanych wytwórców oraz z miejsc wytwarzania
5. Wniosek o dokonanie zmiany powinien wyraźnie przedstawiać dotychczasowych oraz proponowanych wytwórców z określeniem zakresu ich czynności w procesie wytwarzania
6. Deklaracja osoby wykwalifikowanej od każdego wytwórcy wymienionego we wniosku, który stosuje substancję czynną jako materiał wyjściowy, oraz deklaracja osoby wykwalifikowanej od każdego zatwierdzonego wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii zawierająca stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, o których mowa we wniosku, działają zgodnie ze wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dla materiałów wyjściowych. Pojedyncza deklaracja dopuszczalna jest

- w wyjątkowych sytuacjach – zgodnie z uwagą do zmiany nr B.II.b.1
7. Zobowiązanie wytwórcy substancji czynnej do informowania podmiotu odpowiedzialnego o wszelkich zmianach w procesie wytwarzania, specyfikacjach i metodach badania substancji czynnej, jeżeli dotyczy

B.I.a.2 Zmiany dotyczące procesu wytwarzania substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielka zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) istotna zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej, która może mieć znaczny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego			II
c) zmiana dotyczy substancji biologicznej, immunologicznej lub użycia innej substancji chemicznej w procesie wytwarzania biologicznego, immunologicznego produktu leczniczego i nie jest związana z protokołem			II
d) zmiana dotyczy produktu leczniczego roślinnego i dotyczy pochodzenia geograficznego, procesu wytwarzania lub produkcji			II
e) niewielka zmiana w części zamkniętej ASMF		1, 2, 3, 4	IB
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nie występuje niekorzystna zmiana w profilu zanieczyszczeń jakościowych i ilościowych ani zmiana we właściwościach fizykochemicznych substancji czynnej 2. Droga syntezy pozostaje bez zmian (produkty pośrednie pozostają bez zmian, a w procesie syntezy nie używa się nowych odczynników, katalizatorów ani rozpuszczalników). W przypadku produktów leczniczych roślinnych źródło geograficzne, produkcja substancji roślinnej i droga wytwarzania pozostają bez zmian 3. Specyfikacje substancji czynnej lub produktów pośrednich pozostają bez zmian 4. Zmiana została wyczerpująco opisana w części otwartej ASMF, jeżeli dotyczy 5. Substancja czynna nie jest substancją biologiczną lub immunologiczną 6. Zmiana nie dotyczy pochodzenia geograficznego, procesu wytwarzania ani produkcji produktu leczniczego roślinnego 7. Zmiana nie dotyczy części zamkniętej ASMF 			
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA) oraz zatwierdzonego ASMF (jeżeli dotyczy), oraz bezpośrednie porównanie dotychczasowego i nowego procesu 2. Wyniki badań analitycznych (w postaci tabeli porównawczej) co najmniej dwóch serii (minimum w skali pilotażowej) wytworzonych zgodnie z aktualnie zatwierdzonym 			

i proponowanym procesem

3. Kopie zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej
4. Deklaracja podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF (jeżeli dotyczy), że nie nastąpiła zmiana w profilu zanieczyszczeń jakościowych lub ilościowych lub we właściwościach fizykochemicznych, oraz że droga syntezy pozostaje bez zmian i że specyfikacje substancji czynnej lub produktów pośrednich pozostają bez zmian

Uwaga:

Zmiana B.I.a.2.b dotycząca syntetycznych substancji czynnych odnosi się do zasadniczych zmian w drodze syntezy lub warunkach wytwarzania mogących mieć wpływ na zmiany ważnych cech jakościowych substancji czynnej, takich jak jakościowy lub ilościowy profil zanieczyszczeń wymagający kwalifikacji lub właściwości fizykochemiczne wpływające na biodostępność.

B.I.a.3 Zmiana dotycząca wielkości serii (w tym zakresów wielkości serii) substancji czynnej lub produktu pośredniego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zwiększenie wielkości serii maksymalnie 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) zmniejszenie wielkości serii	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) zmiana wymaga oceny porównywalności biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej			II
d) zwiększenie wielkości serii ponad 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii		1, 2, 3, 4	IB
e) skala dla biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej jest zwiększona albo zmniejszona bez zmiany procesu (np. duplikacja linii)		1, 2, 3, 4	IB

Warunki:

1. Wszelkie zmiany w procesie wytwarzania wynikają wyłącznie ze zwiększenia lub zmniejszenia skali, np. z zastosowania urządzeń o innej wielkości
2. Dostępne są wyniki badań analitycznych dla co najmniej dwóch serii proponowanej wielkości zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami
3. Produkt nie jest biologicznym lub immunologicznym produktem leczniczym
4. Zmiana nie wpływa niekorzystnie na odtwarzalność procesu
5. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub dotyczącego trwałości
6. Specyfikacje substancji czynnej lub produktów pośrednich pozostają bez zmian
7. Substancja czynna nie jest substancją jałową
8. Aktualnie obowiązująca wielkość serii nie została zatwierdzona w trybie zmiany niewielkiej typu IA

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji

<p>(przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA)</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Numery badanych serii o proponowanej wielkości 3. Wyniki badań analitycznych (w postaci tabeli porównawczej) minimum jednej serii produkcyjnej substancji czynnej lub produktu pośredniego (jeżeli dotyczy), wytwarzanych w aktualnie zatwierdzonej i proponowanej wielkości. Dane dotyczące dwóch kolejnych pełnych serii produkcyjnych powinny być udostępniane na żądanie i zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania) 4. Kopia zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej (i produktu pośredniego - jeżeli dotyczy) 5. Deklaracja odpowiednio podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF, że zmiany metod wytwarzania wynikają wyłącznie ze zwiększenia lub zmniejszenia wielkości serii, np. z zastosowania urządzeń o innej wielkości, że zmiana nie wpływa niekorzystnie na odtwarzalność procesu, że zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub dotyczącego trwałości oraz że specyfikacje substancji czynnej lub produktów pośrednich pozostają bez zmian
--

B.I.a.4 Zmiany dotyczące badań lub limitów wewnętrznych stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów wewnętrznych	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) dodanie nowych badań i limitów wewnętrznych	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) wykreślenie nieistotnego badania wewnętrznego	1, 2	1, 2, 5	IA
d) rozszerzenie zatwierdzonych limitów badań wewnętrznych, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej			II
e) wykreślenie badania wewnętrznego, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej			II
f) dodanie lub zastąpienie badania wewnętrznego ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 6	IB

Warunki:

1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II)
2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania (np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń)

3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach
4. Metoda badania nie ulega zmianie albo zmiany w metodzie badania są niewielkie
5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób
6. Nowa metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych lub immunochemicznych ani do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (z wyjątkiem standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych)

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA)
2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych badań lub limitów wewnątrzprocesowych
3. Szczegóły każdej nowej niefarmakopealnej metody analitycznej i danych dotyczących walidacji, jeżeli dotyczy
4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych (trzech serii produkcyjnych dla produktów biologicznych, o ile nie uzasadniono inaczej) substancji czynnej dla wszystkich parametrów zawartych w specyfikacji
5. Uzasadnienie albo ocena ryzyka dokonana odpowiednio przez podmiot odpowiedzialny lub właściciela ASMF, potwierdzające, że parametr jest nieistotny
6. Uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF (jeżeli dotyczy), dotyczące nowych badań i limitów wewnątrzprocesowych

B.I.a.5 Zmiany dotyczące substancji czynnej sezonowej, prepandemicznej lub pandemicznej szczepionki przeciwko grypie u ludzi:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zastąpienie szczepu (szczepów) w sezonowej, prepandemicznej lub pandemicznej szczepionce przeciwko grypie u ludzi			II

b) kontrola substancji czynnej

B.I.b.1 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów specyfikacji substancji czynnej, materiału wyjściowego, produktu pośredniego, odczynników używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów w specyfikacji produktów leczniczych podlegających kontroli seryjnej wstępnej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA_{IN}
b) zawężenie limitów w specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) wykreślenie ze specyfikacji	1, 2	1, 2, 6	IA

nieistotnego parametru (np. przestarzałego)			
e) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu leczniczego			II
f) zmiana limitów poza zaakceptowany zakres w specyfikacji			II
g) rozszerzenie zatwierdzonych limitów w specyfikacji dla materiałów wyjściowych, produktów pośrednich, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu leczniczego			II
h) dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem substancji biologicznej lub immunologicznej) parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II) 2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania (np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń) 3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach 4. Metody badania nie ulegają zmianie albo zmiany są niewielkie 5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób 6. Nowa metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych, immunochemicznych ani do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (z wyjątkiem standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych) 7. Zmiana nie dotyczy zanieczyszczenia genotoksycznego 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA). 2. Tabela porównawcza dotychczasowej i proponowanej specyfikacji 3. Szczegółowy opis każdej nowej metody badania oraz dane dotyczące walidacji, jeżeli dotyczy 4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych (trzech serii produkcyjnych dla produktów biologicznych, o ile nie uzasadniono inaczej) właściwej substancji dla wszystkich parametrów zawartych w specyfikacji 5. W odpowiednich przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej zawierającej substancję czynną odpowiadającą wymaganiom dotychczasowej i proponowanej specyfikacji. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu 			

6. Uzasadnienie albo ocena ryzyka dokonana odpowiednio przez podmiot odpowiedzialny lub właściciela ASMF, wykazujące, że parametr jest nieistotny
7. Uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF dotyczące wprowadzenia nowego parametru i limitów do specyfikacji

B.I.b.2 Zmiana dotycząca metody badania substancji czynnej lub materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego, stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	1,2,3,4	1,2	IA
b) wykreślenie metody badania substancji czynnej lub materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	7	1	IA
c) inne zmiany w metodzie badania odczynnika (w tym zastąpienie lub dodanie metody), niemające istotnego wpływu na ogólną jakość substancji czynnej	1,2,3,5,6	1,2	IA
d) zmiana w biologicznej, immunologicznej lub immunochemicznej metodzie badania lub metodzie badania przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (np. mapowanie peptydów, mapowanie glikoprotein) lub jej zastąpienie			II
e) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie metody) substancji czynnej lub materiału wyjściowego, produktu pośredniego		1,2	IB
Warunki: <ol style="list-style-type: none"> 1. Przeprowadzono walidację metody badania zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna dotychczasowej 2. Limit sumy zanieczyszczeń nie ulega zmianie; nie wykryto nowych nieznanymi zanieczyszczeń 3. Metoda badania pozostaje niezmienną (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody 4. Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych, immunochemicznych ani do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (z wyjątkiem standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych) 5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani 			

<p>standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób</p> <p>6. Substancja czynna nie jest substancją biologiczną lub immunologiczną.</p> <p>7. Alternatywna metoda badania jest już zatwierdzona dla danego parametru w specyfikacji i procedura ta nie została dodana w drodze zgłoszenia zmiany niewielkiej typu IA</p>
<p>Dokumentacja:</p> <p>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), w tym opis metod badania, streszczenie danych dotyczących walidacji, proponowane specyfikacje, jeżeli dotyczy</p> <p>2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność dotychczasowego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania</p>

c) opakowanie substancji czynnej

B.I.c.1	Zmiana dotycząca opakowania bezpośredniego substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a)	zmiana składu jakościowego lub ilościowego	1,2,3	1,2,3,4,6	IA
b)	zmiana składu jakościowego lub ilościowego w odniesieniu do jałowych i niezamrożonych biologicznych lub immunologicznych substancji czynnych			II
c)	zmiana składu jakościowego lub ilościowego w odniesieniu do substancji czynnych płynnych (niejałowych)		1,2,3,5,6	IB

Warunki:

1. Proponowany materiał opakowaniowy musi być co najmniej równoważny z zatwierdzonym materiałem pod względem istotnych właściwości
2. Rozpoczęto stosowne badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH, a stosowne parametry trwałości zostały ocenione dla minimum dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a także w momencie wdrażania zmiany wnioskodawca dysponuje zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu trzech miesięcy. Jeżeli proponowane opakowanie jest jednak bardziej odporne niż dotychczasowe, dane dotyczące trwałości z okresu trzech miesięcy nie muszą być jeszcze dostępne. Badania te muszą zostać zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania lub okresu ponownego badania) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania
3. Zmiana nie dotyczy jałowych, płynnych i biologicznych lub immunologicznych substancji czynnych

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA)

2. Odpowiednie dane dotyczące nowego opakowania (np. dane porównawcze dotyczące przepuszczalności, np. dla O₂, CO₂, wilgoci), w tym potwierdzenie, że materiał jest zgodny z właściwymi wymogami farmakopealnymi lub przepisami prawa Unii Europejskiej w zakresie tworzyw sztucznych i przedmiotów mających kontakt z żywnością
3. W odpowiednich przypadkach należy dostarczyć dowód, że pomiędzy zawartością opakowania a materiałem opakowaniowym nie zachodzi interakcja (np. migracja składników proponowanego materiału do zawartości opakowania lub składników produktu do opakowania), w tym potwierdzenie, że materiał jest zgodny ze stosownymi wymogami farmakopealnymi lub przepisami prawa Unii Europejskiej w zakresie tworzyw sztucznych i przedmiotów mających kontakt z żywnością
4. Deklaracja odpowiednio podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz, że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu (jeżeli dotyczy). Należy również złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania lub okresu ponownego badania) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania
5. Wyniki badań trwałości przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi ICH, w zakresie stosownych parametrów trwałości, dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, obejmujące co najmniej 3 miesiące, wraz z deklaracją, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie okresu ponownego badania) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania
6. Porównanie dotychczasowych i proponowanych specyfikacji opakowania bezpośredniego, jeżeli dotyczy

B.I.c.2 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji opakowania bezpośredniego substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów w specyfikacji	1,2,3,4	1,2	IA
b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1,2,5	1,2,3,4,6	IA
c) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)	1,2	1,2,5	IA
d) dodanie lub zastąpienie parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1,2,3,4,6	IB

Warunki:

1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji

<p>złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II), chyba że została poprzednio oceniona i uznana jako zobowiązanie</p> <ol style="list-style-type: none"> Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwane zdarzenia podczas procesu wytwarzania opakowania bezpośredniego substancji czynnej lub podczas przechowywania substancji czynnej Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach Metody badania nie ulegają zmianie albo zmiany są niewielkie Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji Szczegółowy opis każdej nowej metody badania i dane dotyczące walidacji, jeżeli dotyczy Wyniki badań analitycznych dwóch serii opakowania bezpośredniego dla wszystkich parametrów zawartych w specyfikacji Uzasadnienie albo ocena ryzyka dokonana odpowiednio przez podmiot odpowiedzialny lub właściciela ASMF, wykazujące, że parametr jest nieistotny Uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF dotyczące wprowadzenia nowego parametru i limitów do specyfikacji

B.I.c.3 Zmiana dotycząca metod badania opakowania bezpośredniego substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	1,2,3	1,2	IA
b) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	1,3,4	1,2	IA
c) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	5	1	IA

<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> Przeprowadzono walidację metody badania zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna dotychczasowej Metoda badania pozostaje niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób Substancja czynna, produkt leczniczy nie jest substancją, produktem biologicznym lub immunologicznym Nadal obowiązuje metoda badania zarejestrowana dla danego parametru w specyfikacji i metoda ta nie została dodana w drodze zmiany niewielkiej typu IA

<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych

weterynaryjnych w formie NTA), w tym opis metod badania, dane dotyczące walidacji

2. Wyniki walidacji porównawczej lub, jeśli uzasadnione, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność dotychczasowego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania

d) trwałość

B.I.d.1 Zmiana dotycząca okresu ponownego badania, okresu ważności lub warunków przechowywania substancji czynnej, w przypadku braku w zatwierdzonej dokumentacji certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP) określającego okres ponownego badania:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana dotycząca okresu ponownego badania lub okresu ważności:			
1. skrócenie	1	1,2,3	IA
2. wydłużenie okresu ponownego badania w oparciu o ekstrapolację danych dotyczących trwałości niezgodnych z wytycznymi ICH*			II
3. wydłużenie okresu ważności biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej, niezgodne z zatwierdzonym protokołem badań trwałości			II
4. wydłużenie lub wprowadzenie okresu ponownego badania, okresu ważności na podstawie rzeczywistych danych z badań trwałości		1,2,3	IB
b) zmiana dotycząca warunków przechowywania:			
1. zmiana warunków przechowywania substancji czynnej na bardziej restrykcyjne	1	1,2,3	IA
2. zmiana warunków przechowywania biologicznych lub immunologicznych substancji czynnych, jeżeli badania trwałości nie zostały			II

przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym protokołem badań trwałości			
3. zmiana warunków przechowywania substancji czynnej		1,2,3	IB
Warunki:			
1. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia mającego miejsce podczas procesu wytwarzania lub dotyczącego trwałości substancji czynnej			
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA). Należy przedłożyć wyniki odpowiednich badań trwałości w czasie rzeczywistym, przeprowadzonych zgodnie ze stosownymi wytycznymi dotyczącymi trwałości, dla co najmniej dwóch (trzech dla biologicznych produktów leczniczych) serii pilotażowych lub serii produkcyjnych substancji czynnej w zatwierdzonym opakowaniu, obejmujących proponowany okres ponownego badania lub proponowany okres ważności w proponowanych warunkach przechowywania			
2. Potwierdzenie, że badania trwałości zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym protokołem badań trwałości. Badania muszą wykazać, że spełnione są wymagania zatwierdzonych specyfikacji			
3. Kopie zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej			
* Okres ponownego badania nie ma zastosowania do biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej.			

e) Przestrzeń Projektowa (*Design Space*)

B.I.e.1 Wprowadzenie nowej lub rozszerzenie zatwierdzonej przestrzeni projektowej dla substancji czynnej, dotyczącej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) co najmniej jednej operacji jednostkowej w procesie wytwarzania substancji czynnej, w tym ewentualnych kontroli wewnątrzprocesowych lub metod badania		1, 2,3	II
b) metody badania materiałów wyjściowych, odczynników, produktów pośrednich lub substancji czynnej		1, 2,3	II

Dokumentacja:

- Przestrzeń projektowa powstała zgodnie ze stosownymi europejskimi i międzynarodowymi wytycznymi naukowymi. Wyniki badań rozwojowych produktu leczniczego (należy zbadać np. interakcję różnych parametrów mieszczących się w przestrzeni projektowej, w tym, w odpowiednich przypadkach, przeprowadzić ocenę ryzyka i analizę wielozmienną) wykazujące, że osiągnięto systemowe, mechanistyczne zrozumienie cech materiału

<p>i parametrów procesu w stosunku do krytycznych cech jakości substancji czynnej</p> <ol style="list-style-type: none"> Opis przestrzeni projektowej w formie tabeli, w tym zmienne (cechy materiału i parametry procesu, jeżeli dotyczy) oraz proponowane zakresy Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA)

B.I.e.2 Wprowadzenie, po zatwierdzeniu, protokołu zarządzania zmianą, odnoszącego się do substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1,2	II

<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> Szczegółowy opis proponowanej zmiany Protokół zarządzania zmianą odnoszący się do substancji czynnej

B.I.e.3 Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1	IA_{IN}

<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do substancji czynnej nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia ani otrzymania wyników poza specyfikacją będących rezultatem wdrożenia zmian opisanych w protokole

<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> Uzasadnienie proponowanego wykreślenia
--

II. Produkt leczniczy

a) opis i skład

B.II.a.1 Zmiana lub dodanie nadruków, wytłoczeń lub innych oznakowań, obejmujące zastąpienie lub dodanie tuszy używanych do oznakowania produktu:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana nadruków, wytłoczeń lub innych oznakowań	1,2,3	1,2	IA_{IN}
b) zmiany rowka, kreski dzielącej, przeznaczonych do podziału na równe dawki		1,2,3	IB

<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> Specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca przy zwolnieniu serii i specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca do końca okresu ważności nie ulegają zmianie (z wyjątkiem parametru „wygląd”) Tusze muszą spełniać wymagania stosownych wytycznych Rowek, kreska dzieląca nie są przeznaczone do podziału na równe dawki

<p>Dokumentacja:</p>

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym szczegółowe rysunki lub opis aktualnego i nowego wyglądu, a także zmieniona Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy
2. Próbkę produktu leczniczego, jeżeli dotyczy (zgodnie z NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich)
3. Wyniki stosownych badań zgodnych z Farmakopeą Europejską wykazujące równoważność pod kątem właściwości lub prawidłowego dawkowania

B.II.a.2 Zmiany dotyczące kształtu lub wymiarów postaci farmaceutycznej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) postaci farmaceutyczne o natychmiastowym uwalnianiu: tabletki, kapsułki, czopki i globulki	1,2,3,4	1,4	IA_{IN}
b) postaci farmaceutyczne dojelitowe o zmodyfikowanym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu oraz tabletki z rowkiem, kreską dzielącą, przeznaczonymi do podziału na równe dawki		1,2,3,4,5	IB

Warunki:

1. Profil uwalniania proponowanego produktu leczniczego jest porównywalny z dotychczasowym. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, co do których nie jest możliwe przeprowadzenie badania uwalniania, należy podać porównanie czasów rozpadu
2. Specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca przy zwolnieniu serii i specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca do końca okresu ważności nie ulegają zmianie (z wyjątkiem parametrów określających wymiary)
3. Skład jakościowy i ilościowy oraz średnia masa pozostają bez zmian
4. Zmiana nie dotyczy tabletki z rowkiem, kreską dzielącą, przeznaczonych do podziału na równe dawki

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym szczegółowe rysunki postaci farmaceutycznej o dotychczasowych i proponowanych kształtach lub wymiarach, a także zmieniona Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy
2. Wyniki badań porównawczych dotyczących uwalniania dla co najmniej jednej serii pilotażowej o dotychczasowych i proponowanych wymiarach (brak istotnych różnic podczas analizy porównawczej) zgodnie ze stosownymi wytycznymi na temat biodostępności (dotyczącymi produktów leczniczych lub produktów leczniczych weterynaryjnych). W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu
3. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowego badania biorównoważności zgodnie ze stosownymi wytycznymi na temat biodostępności (dotyczącymi produktów

- leczniczych lub produktów leczniczych weterynaryjnych)
4. Próbkę produktu leczniczego, jeżeli dotyczy (zgodnie z NTA, wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich)
 5. Wyniki stosownych badań zgodnych z Farmakopeą Europejską wykazujące równowagę pod kątem właściwości lub prawidłowego dawkowania

B.II.a.3 Zmiany substancji pomocniczych wchodzących w skład produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiany w zakresie środków aromatyzujących lub barwników:			
1. dodanie, wykreślenie lub zastąpienie	1,2,3,4,5,6,7,9	1,2,4, 5,6	IA _{IN}
2. zwiększenie albo zmniejszenie ilości	1, 2, 3, 4	1,2,4	IA
3. biologiczne produkty lecznicze weterynaryjne do stosowania doustnego, w których środek barwiący lub aromatyzujący ma znaczenie dla ich przyswajania przez docelowy gatunek zwierząt			II
b) inne substancje pomocnicze:			
1. jakiegokolwiek niewielkie zmiany składu ilościowego produktu leczniczego w zakresie substancji pomocniczych	1,2,4,8,9,10	1,2,7	IA
2. zmiany jakościowe lub ilościowe dotyczące co najmniej jednej substancji pomocniczej, które mogą mieć istotny wpływ na bezpieczeństwo, jakość lub skuteczność produktu leczniczego			II
3. zmiana związana z produktem biologicznym lub immunologicznym			II
4. każda nowa substancja pomocnicza wytworzona z użyciem materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, wymagająca oceny danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego lub oceny ryzyka w zakresie TSE			II
5. zmiana poparta badaniami biorównowagi			II

<p>6. zastąpienie jednej substancji pomocniczej porównywalną substancją pomocniczą o tych samych właściwościach funkcjonalnych i na podobnym poziomie</p>		<p>1,3,4,5,6,7, 8,9,10</p>	<p>IB</p>
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nie występuje zmiana właściwości funkcjonalnych postaci farmaceutycznej np. czasu rozpadu lub profilu uwalniania 2. Wszelkie niewielkie zmiany w składzie produktu leczniczego dokonane zostały celem zachowania całkowitej masy i dotyczą substancji pomocniczej, która obecnie występuje w produkcie leczniczym w największej ilości 1. Specyfikacja produktu leczniczego została uaktualniona jedynie w zakresie wyglądu, zapachu, smaku lub poprzez wykreślenie badania tożsamości, jeżeli dotyczy 2. Rozpoczęto badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (łącznie ze wskazaniem numerów serii), a stosowne parametry trwałości zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych; wnioskodawca dysponuje także zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu trzech miesięcy (w momencie wdrażania – dla zmian niewielkich typu IA i w momencie zawiadomienia – dla zmian niewielkich typu IB), a profil trwałości jest podobny do aktualnie zarejestrowanego. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania. Ponadto, w odpowiednich przypadkach, należy przeprowadzić badanie fotostabilności 3. Wszystkie nowe zaproponowane składniki muszą być zgodne ze stosownymi wytycznymi odpowiadającymi postanowieniom dyrektyw dotyczących np. barwników używanych w środkach spożywczych lub szczególnych kryteriów czystości dotyczących barwników stosowanych w środkach spożywczych 4. Nowy składnik nie może być wytworzony z użyciem materiałów pochodzenia ludzkiego ani zwierzęcego, co do których wymagana jest ocena bezpieczeństwa wirusologicznego lub zgodności z aktualnymi „Wytycznymi w sprawie zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastych encefalopatii przez produkty lecznicze i w weterynarii („<i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products</i>”) 5. Zmiana nie dotyczy różnicowania mocy i nie wpływa niekorzystnie na akceptowalność smaku produktów pediatrycznych 6. Profil uwalniania nowego produktu ustalony w oparciu o co najmniej dwie serie pilotażowe jest porównywalny z poprzednim (brak istotnych różnic podczas analizy porównawczej) - zgodnie ze stosownymi wytycznymi na temat biodostępności dotyczącymi produktów leczniczych lub produktów weterynaryjnych. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, co do których nie jest możliwe przeprowadzenie badania uwalniania, czas rozpadu produktu leczniczego o dotychczasowym i proponowanym składzie jest porównywalny 7. Zmiana nie wynika z kwestii związanych z trwałością i nie wpływa na kwestie dotyczące bezpieczeństwa np. różnicowanie mocy 8. Produkt nie jest biologicznym lub immunologicznym produktem leczniczym 			

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym metoda identyfikacji każdego nowego barwnika, jeżeli dotyczy, a także zmienione Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy
2. Deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z warunkami ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, wystarczającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu (jeżeli dotyczy). Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania
3. Wyniki badań trwałości przeprowadzone zgodnie z warunkami ICH, w zakresie stosownych parametrów w badaniach trwałości minimum dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, obejmujące co najmniej 3 miesiące, a także zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania
4. W uzasadnionych przypadkach próbka nowego produktu (zgodnie z NTA, wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich)
5. Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie każdego nowego składnika pochodzenia zwierzęcego obciążonego ryzykiem TSE lub, w odpowiednich przypadkach, dokumentacja dowodząca, że to konkretne źródło materiału obciążonego ryzykiem TSE zostało uprzednio ocenione przez właściwy organ i że jest zgodne z „Wytycznymi w sprawie zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastych encefalopatii przez produkty lecznicze i w weterynarii (*„Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products”*)”. Dla każdego takiego materiału należy dołączyć następujące informacje: nazwa wytwórcy, gatunek zwierzęcia i tkanka, z której pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego przeznaczenie
6. Dane wykazujące, że proponowana substancja pomocnicza nie wpływa na metody badania produktu leczniczego, jeżeli dotyczy
7. Uzasadnienie zmiany lub wyboru substancji pomocniczych musi być poparte odpowiednimi danymi z zakresu badań rozwojowych produktu leczniczego, w tym w zakresie trwałości i skuteczności ochrony przeciwdrobnoustrojowej, jeżeli dotyczy
8. W przypadku postaci stałych, wyniki badań porównawczych dotyczących profilu uwalniania dla co najmniej dwóch serii pilotażowych produktu leczniczego o dotychczasowym i proponowanym składzie. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu
9. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowej analizy biorównoważności zgodnie z aktualnymi „Wytycznymi na temat badania biodostępności i biorównoważności” (*„Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence”*)
10. W przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych stosowanych u docelowych

gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi należy dowieść, że substancja pomocnicza została sklasyfikowana zgodnie z art. 14 ust. 2 lit. c) rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 470/2009 z dnia 6 maja 2009 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury określania maksymalnych limitów pozostałości substancji farmakologicznie czynnych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego oraz uchylającego rozporządzenie Rady (EWG) nr 2377/90 oraz zmieniającego dyrektywę 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz. Urz. UE L 152 z 16.06.2009, str. 11), w przeciwnym razie należy uzasadnić, że substancja pomocnicza nie jest aktywna farmakologicznie w dawce podawanej docelowemu gatunkowi zwierząt

B.II.a.4 Zmiana dotycząca masy otoczki postaci farmaceutycznych do stosowania doustnego lub masy otoczki kapsulek:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) stała postać farmaceutyczna do stosowania doustnego	1,2,3,4	1,2	IA
b) postaciach farmaceutycznych dojelitowych, o zmodyfikowanym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu, w których otoczka ma zasadnicze znaczenie dla mechanizmu uwalniania			II
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Profil uwalniania produktu o proponowanym składzie ustalony w oparciu o co najmniej dwie serie pilotażowe jest porównywalny z dotychczasowym. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, co do których nie jest możliwe przeprowadzenie badania uwalniania, czas rozpadu jest porównywalny z dotychczasowym 2. Otoczka nie jest zasadniczym czynnikiem mechanizmu uwalniania 3. Specyfikacja produktu leczniczego została uaktualniona jedynie pod kątem masy i wymiarów, jeżeli dotyczy 4. Rozpoczęto badania trwałości zgodnie ze stosownymi wytycznymi dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub produkcyjnych, a podmiot odpowiedzialny dysponuje w momencie wdrażania zmiany zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu co najmniej trzech miesięcy. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania 			
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) 2. Deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz oświadczenie że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, wystarczającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu, jeżeli dotyczy. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te 			

zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania. Ponadto, w uzasadnionych przypadkach, należy przeprowadzić badanie fotostabilności

B.II.a.5 Zmiana stężenia pozajelitowego produktu leczniczego jednodawkowego do całkowitego podania, gdzie ilość substancji czynnej w dawce (moc) nie ulega zmianie	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

B.II.a.6 Wykreślenie pojemnika dla rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika z opakowania	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1, 2	IB

Dokumentacja:

1. Uzasadnienie wykreślenia, w tym oświadczenie dotyczące alternatywnych sposobów pozyskania rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, tak aby zapewnić bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej, jeżeli dotyczy

b) wytwarzanie

B.II.b.1 Zastąpienie lub dodanie miejsca wytwarzania dla części lub całości procesu wytwarzania produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) miejsce pakowania w opakowania zewnętrzne	1,2	1,3,8	IA_{IN}
b) miejsce pakowania w opakowania bezpośrednie	1,2,3,4,5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA_{IN}
c) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania w opakowanie zewnętrzne, biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych			II
d) miejsce wymagające inspekcji wstępnej lub inspekcji pod kątem konkretnego produktu			II
e) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania w opakowanie bezpośrednie i zewnętrzne,		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,8, 9	IB

produktów leczniczych niejałowych			
f) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania w opakowania zewnętrzne, produktów leczniczych jałowych przy zastosowaniu metody aseptycznej, z wyłączeniem biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB
Warunki: <ol style="list-style-type: none"> 1. Inspekcja została przeprowadzona w ciągu ostatnich 3 lat od dnia złożenia wniosku o dokonanie zmiany, która dała zadowalające rezultaty, dokonana przez inspektorów jednego z państw członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego, zwanego dalej „EOG”, lub państwo, z którym Unia Europejska, zwana dalej UE, zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu Dobrej Praktyki Wytwarzania 2. Wytwórca uzyskał stosowne zezwolenie (na wytwarzanie konkretnej postaci farmaceutycznej lub przedmiotowego produktu) 3. Produkt nie jest produktem jałowym 4. Jest dostępny plan walidacji lub też walidacja wytwarzania w proponowanym miejscu wytwarzania została przeprowadzona pomyślnie, zgodnie z aktualnym protokołem, dla przynajmniej trzech serii produkcyjnych, np. w odniesieniu do zawiesin i emulsji, jeżeli dotyczy 5. Produkt nie jest biologicznym lub immunologicznym produktem leczniczym 			
Dokumentacja: <ol style="list-style-type: none"> 1. Należy udokumentować, że proponowany wytwórca posiada stosowne zezwolenie na wytwarzanie przedmiotowej postaci farmaceutycznej lub przedmiotowego produktu: <ol style="list-style-type: none"> 1) dla miejsca wytwarzania w EOG - kopia aktualnego zezwolenia na wytwarzanie (wystarczy odniesienie do europejskiej bazy danych obejmującej wytwórców i importerów produktów leczniczych oraz wydanych certyfikatów Dobrej Praktyki Wytwarzania, zwanej dalej „EudraGMP”, jeżeli dotyczy) 2) dla miejsca wytwarzania poza EOG, w państwie, z którym UE zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu Dobrej Praktyki Wytwarzania - certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez właściwy organ 3) dla miejsca wytwarzania poza EOG, w państwie, w którym nie obowiązuje umowa o wzajemnym uznawaniu - certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez inspekcję jednego z państw członkowskich EOG (wystarczy odniesienie do EudraGMP, jeżeli dotyczy) 2. Należy podać dane dotyczące minimum trzech serii wykorzystanych w walidacji procesu (numery serii, wielkość serii i datę wytworzenia serii) oraz dane dotyczące walidacji lub plan walidacji, która zostanie przedłożona 3. Wniosek o dokonanie zmiany powinien wyraźnie przedstawiać dotychczasowych oraz proponowanych wytwórców produktu leczniczego oraz schemat procesu wytwarzania 4. Kopię zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej przy 			

zwolnieniu serii oraz kopię zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej do końca okresu ważności

5. Wyniki badań analitycznych dla jednej serii produkcyjnej i dwóch serii pilotażowych symulujących proces wytwarzania (lub dla dwóch serii produkcyjnych) oraz dane porównawcze dotyczące minimum ostatnich trzech serii z poprzedniego miejsca wytwarzania; dane dotyczące kolejnych dwóch serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie lub dostarczone, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania)
6. W przypadku postaci półstałych i płynnych, w których substancja czynna jest obecna w postaci nierozpuszczonej, odpowiednie dane dotyczące walidacji, w tym obraz mikroskopowy rozkładu wielkości cząstek i wynik morfologii
7. Deklaracje osób wykwalifikowanych:
 - 1) jeżeli w nowym miejscu wytwarzania stosuje się substancję czynną jako materiał wyjściowy – deklaracja osoby wykwalifikowanej od wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii, że substancja czynna jest wytwarzana zgodnie ze szczegółowymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania w odniesieniu do materiałów wyjściowych, przyjętych przez UE
 - 2) jeżeli nowe miejsce wytwarzania znajduje się w EOG i stosuje się w nim substancję czynną jako materiał wyjściowy – deklaracja osoby wykwalifikowanej z nowego miejsca wytwarzania, że substancja czynna jest wytwarzana zgodnie ze szczegółowymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania w odniesieniu do materiałów wyjściowych, przyjętych przez UE
8. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA)
9. Jeżeli miejsce wytwarzania nie jest jednocześnie miejscem pakowania w opakowania bezpośrednie, należy określić i zwalidować warunki transportu i przechowywania produktu luzem

Uwaga:

W przypadku zmiany miejsca wytwarzania lub nowego miejsca wytwarzania w państwie spoza EOG, z którym UE nie zawarła umowy o wzajemnym uznawaniu Dobrej Praktyki Wytwarzania, podmioty odpowiedzialne powinny skonsultować się z właściwymi organami przed złożeniem wniosku oraz dostarczyć informacje o inspekcji przeprowadzonej przez państwo EOG w ciągu ostatnich 2-3 lat lub o planowanych inspekcjach przeprowadzanych przez państwo EOG, z podaniem dat inspekcji, kategorii produktu poddanego inspekcji, organu nadzoru i innych istotnych informacji. Działania te w odpowiednich przypadkach ułatwią organizację inspekcji w zakresie Dobrej Praktyki Wytwarzania przez służby inspekcji jednego z państw członkowskich.

Deklaracje osoby wykwalifikowanej w odniesieniu do substancji czynnych

Wytwórcy są zobowiązani do stosowania jako materiałów wyjściowych wyłącznie substancji czynnych wytworzonych zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania, w związku z czym każdy wytwórca stosujący substancję czynną jako materiał wyjściowy powinien wydać stosowną deklarację. Ponadto, jako że osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za certyfikację serii bierze pełną odpowiedzialność za każdą serię, powinna ona złożyć dodatkową deklarację, w przypadku gdy miejsce zwolnienia serii nie jest tożsame z powyższym.

W przypadku, gdy występuje tylko jeden wytwórca, wymagana jest tylko jedna deklaracja, a jeżeli występuje więcej niż jeden wytwórca, dopuszcza się składanie jednej deklaracji podpisanej przez jedną osobę wykwalifikowaną, pod warunkiem, że z deklaracji wynika wyraźnie, że jest podpisana przez tę osobę w imieniu wszystkich zaangażowanych osób wykwalifikowanych.

Ustalenia powyższe opierają się na umowie technicznej opisanej w rozdziale 7 wytycznych Dobrej Praktyki Wytwarzania. Osoba wykwalifikowana podpisująca deklarację jest osobą wskazaną w tej umowie jako odpowiedzialna za zgodność wytwórcy substancji czynnej z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Uwaga: Ustalenia te podlegają inspekcji przez właściwe organy.

Wnioskodawcom przypominają się, że wytwórca ma do swojej dyspozycji usługi osoby wykwalifikowanej mającej siedzibę w EOG, zgodnie z art. 41 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. L 311 z 28.11.2001, str. 67 z późn. zm.) i art. 45 dyrektywy 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. L 311 z 28.11.2001, str. 1 z późn. zm.). W związku z tym deklaracje pracowników zatrudnionych przez wytwórców w państwach trzecich, łącznie z państwami, w których obowiązuje umowa o wzajemnym uznawaniu, nie są akceptowane.

Zgodnie z art. 46a ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE i art. 50a ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE wytwarzanie obejmuje całkowite lub częściowe wytwarzanie, przywóz, podział, pakowanie lub prezentację przed włączeniem do produktu leczniczego, włączając ponowne pakowanie lub ponowne etykietowanie, przeprowadzane przez dystrybutora.

Nie wymaga się deklaracji w odniesieniu do krwi lub składników krwi, podlegających wymogom dyrektywy 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 stycznia 2003 r. ustanawiającej normy jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi oraz zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE (Dz. Urz. L 33 z 8.2.2003, str. 30 z późn. zm.).

B.II.b.2 Zmiana dotycząca wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii, miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zastąpienie lub dodanie miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii produktu leczniczego	2,3,4	1, 2,4	IA
b) zastąpienie lub dodanie wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii:			
1. z wyłączeniem kontroli, badania serii	1, 2	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. łącznie z kontrolą, badaniem serii	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
3. łącznie z kontrolą, badaniem serii w odniesieniu do produktu biologicznego lub immunologicznego, przy czym jedna ze stosowanych metod badania jest metodą biologiczną lub immunologiczną lub immunochemiczną			II
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wytwórca, u którego następuje zwolnienie serii musi mieć siedzibę w EOG 2. Wytwórca posiada odpowiednie zezwolenie na wytwarzanie 3. Produkt nie jest biologicznym lub immunologicznym produktem leczniczym 4. Transfer metod analitycznych z dotychczasowego do proponowanego miejsca zakończył się pomyślnie 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku miejsca wytwarzania w EOG: należy załączyć kopię zezwolenia (zezwoleń) na wytwarzanie, a w przypadku gdy takie nie istnieje, certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez właściwe organy. W przypadku miejsca wytwarzania poza EOG, w państwie, z którym UE zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu Dobrej Praktyki Wytwarzania: należy przedstawić certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez właściwy organ. W przypadku braku takiej umowy należy przedstawić certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez właściwy organ UE lub EOG 2. Wniosek o dokonanie zmiany powinien wyraźnie przedstawiać dotychczasowych oraz proponowanych wytwórców produktu leczniczego oraz schemat procesu wytwarzania 3. Deklaracja osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za certyfikację serii powinna zawierać stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, wymienieni we wniosku, działają zgodnie ze szczegółowymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dla materiałów wyjściowych. Pojedyncze oświadczenie dopuszczalne jest w określonych okolicznościach – zgodnie z uwagą do zmiany nr B.II.b.1 			

4. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym proponowaną Charakterystykę Produktu Leczniczego albo Charakterystykę Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotkę oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy

B.II.b.3 Zmiany dotyczące procesu wytwarzania produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielka zmiana w procesie wytwarzania stalej postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu lub roztworów do stosowania doustnego	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) istotne zmiany w procesie wytwarzania, które mają znaczący wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego			II
c) zmiana wymagająca oceny porównywalności biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego			II
d) wprowadzenie niestandardowej metody sterylizacji końcowej			II
e) wprowadzenie lub zwiększenie nadmiaru technologicznego substancji czynnej			II
f) niewielka zmiana w procesie wytwarzania zawiesiny do stosowania doustnego		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nie występuje zmiana w profilu zanieczyszczeń jakościowych i ilościowych, ani we właściwościach fizykochemicznych 2. Produkt nie jest biologicznym lub immunologicznym produktem leczniczym ani produktem leczniczym roślinnym 3. Zasady wytwarzania, w tym poszczególne etapy wytwarzania, np. wytwarzanie produktów pośrednich, pozostają bez zmian; nie występują zmiany rozpuszczalnika stosowanego podczas procesu wytwarzania 4. Aktualnie zarejestrowany proces musi podlegać stosownym kontrolom wewnątrzprocesowym, co do których nie są wymagane żadne zmiany (rozszerzenie lub wykreślenie limitów) 5. Specyfikacje produktu leczniczego lub produktów pośrednich pozostają bez zmian 6. Nowy proces musi prowadzić do wytworzenia produktu leczniczego identycznego pod kątem wszystkich aspektów jakości, bezpieczeństwa i skuteczności 7. Rozpoczęto odpowiednie badania trwałości zgodnie ze stosownymi wytycznymi dla minimum jednej serii pilotażowej lub produkcyjnej, a wnioskodawca dysponuje danymi dotyczącymi trwałości z okresu co najmniej trzech miesięcy. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w 			

specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z proponowanym sposobem postępowania

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym bezpośrednie porównanie dotychczasowego i nowego procesu wytwarzania
2. W przypadku postaci półstałych i płynnych, w których substancja czynna jest obecna w postaci nierozpuszczonej, odpowiednia walidacja zmiany, w tym obraz mikroskopowy rozkładu wielkości cząstek w celu wykrycia widocznych zmian w morfologii oraz dane porównawcze dotyczące rozmieszczenia cząstek za pomocą odpowiedniej metody
3. W przypadku postaci stałych: dane dotyczące profilu uwalniania dla jednej reprezentatywnej serii produkcyjnej i dane porównawcze dotyczące trzech ostatnich serii z poprzedniego procesu; dane dotyczące dwóch kolejnych pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie lub dostarczone, jeżeli otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania). W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu
4. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowego badania biorównoważności zgodnie ze stosownymi wytycznymi ma temat biodostępności (dotyczącymi produktów leczniczych lub produktów leczniczych weterynaryjnych)
5. W przypadku zmiany w procesie sterylizacji należy dostarczyć dane dotyczące walidacji
6. Kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej przy zwolnieniu serii oraz kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej do końca okresu ważności
7. Wyniki badań analitycznych (w formacie tabeli porównawczej) minimum jednej serii wytwarzanej zarówno według zatwierdzonego, jak i proponowanego procesu. Dane dotyczące dwóch kolejnych pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie i zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny, jeżeli otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania)
8. Deklaracja o rozpoczęciu odpowiednich badań trwałości zgodnie z warunkami ICH (łącznie ze wskazaniem danych dotyczących serii) oraz o ocenie stosownych parametrów badań trwałości dla co najmniej jednej serii pilotażowej lub produkcyjnej, oraz o dysponowaniu w momencie zgłaszania zmiany zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu trzech miesięcy, a profil trwałości jest podobny do aktualnie zarejestrowanego. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania

B.II.b.4 Zmiana dotycząca wielkości serii, w tym zakresów wielkości serii, produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zwiększenie wielkości serii	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA

maksymalnie 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii			
b) zmniejszenie maksymalnie 10 – krotnie	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) zmiana wymagająca oceny porównywalności biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego			II
d) zmiana dotyczy wszystkich innych postaci farmaceutycznych wytwarzanych w złożonych procesach wytwarzania			II
e) zwiększenie wielkości serii ponad 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii postaci farmaceutycznych o natychmiastowym uwalnianiu		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) skala dla biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego jest zwiększona albo zmniejszona bez zmiany procesu (np. duplikacji linii)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Warunki:

1. Zmiana nie wpływa na odtwarzalność ani na stałość produktu
2. Zmiana dotyczy standardowych postaci farmaceutycznych do stosowania doustnego o natychmiastowym uwalnianiu lub niejałowych płynnych postaci farmaceutycznych
3. Wszelkie zmiany w metodzie wytwarzania lub w kontrolach wewnątrzprocesowych wynikają wyłącznie ze zmiany wielkości serii np. z zastosowania urządzeń o innej wielkości
4. Dostępny jest program walidacji lub też walidacja wytwarzania została przeprowadzona pomyślnie, zgodnie z aktualnym protokołem, dla przynajmniej trzech serii produkcyjnych o proponowanej nowej wielkości serii, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi
5. Produkt nie jest biologicznym lub immunologicznym produktem leczniczym
6. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub związanego z trwałością
7. Aktualnie zatwierdzona wielkość serii nie została zatwierdzona jako zmiana niewielka typu IA

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA)
2. Wyniki badań analitycznych (w formacie tabeli porównawczej) przynajmniej jednej serii wytwarzanej zarówno w dotychczasowej jak i proponowanej wielkości. Dane dotyczące dwóch kolejnych pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie i zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny, jeżeli otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania)
3. Kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej przy

<p>zwolnieniu serii oraz kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej do końca okresu ważności</p> <p>4. Należy podać, w odpowiednich przypadkach, numery serii, wielkość serii i datę produkcji serii (minimum trzech) zastosowanych w walidacji procesu lub plan walidacji (protokół)</p> <p>5. Należy podać wyniki walidacji</p> <p>6. Wyniki badań trwałości przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi ICH, w zakresie stosownych parametrów z badań trwałości, dla co najmniej jednej serii pilotażowej lub produkcyjnej, obejmujące co najmniej 3 miesiące, a także zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymany wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania. W przypadku produktów biologicznych lub immunologicznych należy złożyć deklarację, że ocena porównywalności nie jest wymagana</p>

B.II.b.5 Zmiany dotyczące badań wewnątrzprocesowych lub limitów stosowanych w procesie wytwarzania produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów wewnątrzprocesowych	1,2,3,4	1, 2	IA
b) dodanie nowych badań i limitów	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) wykreślenie nieistotnego badania wewnątrzprocesowego	1, 2	1, 2, 6	IA
d) wykreślenie badania wewnątrzprocesowego, które ma istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego			II
e) rozszerzenie zatwierdzonych limitów badań wewnątrzprocesowych, które ma istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej produktu leczniczego			II
f) dodanie lub zastąpienie badania wewnątrzprocesowego ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Warunki:

1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II)
2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia mającego miejsce podczas procesu wytwarzania (np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń)
3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach
4. Metoda badania nie ulega zmianie albo zmiany w metodzie badania są niewielkie
5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób

6. Nowa metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych, immunochemicznych ani do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych)

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA)
2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych badań i limitów wewnątrzprocesowych
3. Szczegółowy opis każdej nowej metody badania i dane dotyczących walidacji, jeżeli dotyczy
4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych (trzech serii produkcyjnych dla produktów biologicznych, o ile nie uzasadniono inaczej) produktu leczniczego dla wszystkich parametrów specyfikacji
5. W odpowiednich przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej wytworzonej przy zastosowaniu dotychczasowych i proponowanych badań wewnątrzprocesowych. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu
6. Uzasadnienie albo ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny
7. Uzasadnienie nowych badań i limitów wewnątrzprocesowych

c) kontrola substancji pomocniczych

B.II.c.1 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji substancji pomocniczej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów w specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) wykreślenie ze specyfikacji nieistotnego parametru (np. przestarzałego)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) zmiana limitów poza zaakceptowany zakres			II
e) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego			II
f) dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem produktu biologicznego lub immunologicznego) parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Warunki:

1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II)

2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia mającego miejsce podczas procesu wytwarzania (np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń)
3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach
4. Metoda badania nie ulega zmianie albo zmiany są niewielkie
5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób
6. Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych, immunochemicznych ani do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych)
7. Zmiana nie dotyczy zanieczyszczenia genotoksycznego

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA)
2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji
3. Szczegółowy opis każdej nowej metody badania i dane dotyczące walidacji, jeżeli dotyczy
4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych (trzech serii produkcyjnych dla biologicznych substancji pomocniczych) substancji pomocniczej dla wszystkich parametrów specyfikacji
5. W uzasadnionych przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej zawierającej substancję pomocniczą, zgodne z aktualną i proponowaną specyfikacją. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu
6. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowego badania biorównoważności zgodnie ze stosownymi (dotyczącymi produktów leczniczych lub produktów leczniczych weterynaryjnych) wytycznymi na temat biodostępności
7. Uzasadnienie albo ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny
8. Uzasadnienie nowego parametru specyfikacji i jego limitów

B.II.c.2 Zmiana dotycząca metody badania substancji pomocniczej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	5	1	IA
c) zastąpienie biologicznej lub immunologicznej lub immunochemicznej metody badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego			II
d) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)		1,2	IB
Warunki:			
1. Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi			

<p>i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna z dotychczasową</p> <ol style="list-style-type: none"> Suma zanieczyszczeń nie uległa zmianie; nie wykryto nowych nieznanymi zanieczyszczeń Metoda badania pozostaje niezmienną (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych, immunochemicznych ani do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych) Alternatywna metoda badania dla danego parametru w specyfikacji jest już zatwierdzona i metoda ta nie została wprowadzona w drodze zmiany niewielkiej typu IA
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA) w tym opis metod badania, streszczenie danych dotyczących walidacji, proponowane specyfikacje dotyczące zanieczyszczeń, jeżeli dotyczy Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące, że dotychczasowa i proponowana metoda badania są równoważne. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania

B.II.c.3 Zmiana dotycząca źródła substancji pomocniczej lub odczynnika obciążonego ryzykiem TSE:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana materiału obciążonego ryzykiem TSE na materiał pochodzenia roślinnego lub materiał syntetyczny:			
1. dla substancji pomocniczych lub odczynników niewykorzystywanych w procesie wytwarzania biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej lub biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego	1	1	IA
2. dla substancji pomocniczych lub odczynników wykorzystywanych w procesie wytwarzania biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej lub biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego		1,2	IB
b) zmiana lub wprowadzenie materiału objętego ryzykiem TSE lub zastąpienie jednego materiału			II

obarczonego ryzykiem TSE innym materiałem, nieobjętym certyfikatem zgodności w zakresie TSE			
Warunki:			
1. Specyfikacja substancji pomocniczej oraz specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca przy zwolnieniu serii i specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca do końca okresu ważności nie ulegają zmianie			
Dokumentacja:			
1. Deklaracja podmiotu odpowiedzialnego lub wytwórcy materiału, że jest to materiał pochodzenia wyłącznie roślinnego lub materiał syntetyczny			
2. Badanie równoważności materiałów oraz wpływ na wytwarzanie materiału końcowego i wpływ na zachowanie materiału (np. charakterystyka rozpuszczania) produktu leczniczego			

B.II.c.4 Zmiana dotycząca drogi syntezy lub otrzymywania niefarmakopealnej substancji pomocniczej (jeżeli jest opisana w dokumentacji):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielka zmiana w drodze syntezy lub otrzymywania niefarmakopealnej substancji pomocniczej	1,2	1,2,3,4	IA
b) zmiana specyfikacji lub zmiana fizykochemicznych właściwości substancji pomocniczej, która może wpłynąć na jakość produktu leczniczego			II
c) substancja pomocnicza jest substancją biologiczną lub immunologiczną			II
Warunki:			
1. Droga syntezy i specyfikacje są identyczne, a jakościowy i ilościowy profil zanieczyszczeń (z wyjątkiem pozostałości rozpuszczalników, pod warunkiem że ich zawartość jest kontrolowana zgodnie z limitami określonymi przez ICH albo przez Veterynary International Conference of Harmonisation, zwanej dalej „VICH”), a także właściwości fizykochemiczne pozostają bez zmian			
2. Wyklucza się adiuwanty			
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA)			
2. Wyniki badań analitycznych (w postaci tabeli porównawczej) co najmniej dwóch serii (przynajmniej w skali pilotażowej) substancji pomocniczej wytworzonej zgodnie z dotychczasowym i proponowanym procesem			
3. W odpowiednich przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu leczniczego dla co najmniej dwóch serii (przynajmniej w skali pilotażowej). W			

przypadku produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu

4. Kopia dotychczasowych i proponowanych (jeżeli dotyczy) specyfikacji substancji pomocniczej

d) kontrola produktu leczniczego

B.II.d.1 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów w specyfikacji	1,2,3,4	1, 2	IA
b) zawężenie limitów w specyfikacji dla produktów leczniczych podlegających kontroli seryjnej wstępnej	1,2,3,4	1, 2	IA _{IN}
c) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)	1,2	1,2,6	IA
e) zmiana limitów poza zaakceptowany zakres			II
f) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego			II
g) dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem produktu biologicznego lub immunologicznego) parametru do specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Warunki:

1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II)
2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania (np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń)
3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach
4. Metoda badania nie ulega zmianie albo zmiany w metodzie badania są niewielkie
5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób
6. Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych, immunochemicznych ani do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego
7. Zmiana nie dotyczy zanieczyszczenia genotoksycznego

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA)
2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji
3. Szczegóły każdej nowej metody badania i danych dotyczących walidacji, jeżeli

<p>dotyczy</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych (trzech serii produkcyjnych dla produktów biologicznych, o ile nie uzasadniono inaczej) produktu leczniczego dla wszystkich parametrów specyfikacji 5. W odpowiednich przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej, zgodne z dotychczasową i proponowaną specyfikacją. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu 6. Uzasadnienie albo ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny 7. Uzasadnienie nowego parametru specyfikacji i jego limitów
--

B.II.d.2 Zmiana dotycząca metody badania produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	1,2,3,4	1, 2	IA
b) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	4	1	IA
c) zastąpienie biologicznej lub immunologicznej lub immunochemicznej metody badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego			II
d) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)		1,2	IB

Warunki:

1. Przeprowadzono odpowiednie badania walidacji zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna z dotychczasową
2. Suma zanieczyszczeń nie uległa zmianie; nie wykryto nowych nieznanymi zanieczyszczeń
3. Metoda badania pozostaje niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody
4. Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych, immunochemicznych ani do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych)

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym opis metod badania, streszczenie danych dotyczących walidacji, proponowane specyfikacje dotyczące zanieczyszczeń, jeżeli dotyczy
2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność dotychczasowej i proponowanej metody. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania

B.II.d.3 Zmiany dotyczące wprowadzenia zwalniania w czasie	Warunki, które należy	Dokumentacja, którą	Typ zmiany
---	------------------------------	----------------------------	-------------------

rzeczywistym lub zwalniania parametrycznego w procesie wytwarzania produktu leczniczego	spełnić	należy złożyć	
			II

e) opakowanie produktu leczniczego

B.II.e.1 Zmiana dotycząca opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana składu jakościowego lub ilościowego:			
1. stała postać farmaceutyczna	1,2,3	1, 2,3,4,6	IA
2. półstała i niejałowa płynna postać farmaceutyczna		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. jałowe produkty lecznicze i biologiczne lub immunologiczne produkty lecznicze			II
4. zmiana dotyczy opakowania zapewniającego mniejszą ochronę, przy czym występują zmiany powiązane dotyczące warunków przechowywania lub skrócenia okresu ważności			II
b) zmiana typu opakowania:			
1. stała, półstała i niejałowa płynna postać farmaceutyczna		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. jałowe produkty lecznicze i biologiczne lub immunologiczne produkty lecznicze			II
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> Zmiana dotyczy tego samego rodzaju opakowania albo pojemnika (np. blistry na blistry) Proponowany materiał opakowaniowy musi być co najmniej równoważny z zatwierdzonym materiałem pod względem istotnych właściwości Rozpoczęto stosowne badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH, a stosowne parametry trwałości zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a także, w momencie wdrażania zmiany, podmiot odpowiedzialny dysponuje zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu trzech miesięcy. Jeżeli proponowane opakowanie jest jednak bardziej odporne niż dotychczasowe opakowanie, np. grubsze blistry, dane dotyczące trwałości z okresu trzech miesięcy nie muszą być jeszcze dostępne. Badania te muszą zostać zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom w przypadku, gdy otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania 			
Dokumentacja:			

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy
2. Odpowiednie dane dotyczące nowego opakowania (dane porównawcze dotyczące przepuszczalności, np. dla O₂, CO₂, wilgoci)
3. W odpowiednich przypadkach należy dostarczyć dowód, że pomiędzy zawartością opakowania a materiałem opakowaniowym nie zachodzi interakcja (np. migracja składników proponowanego materiału do zawartości opakowania lub składników produktu do opakowania), w tym potwierdzenie, że materiał jest zgodny z odpowiednimi wymogami farmakopei lub prawodawstwa wspólnotowego w zakresie tworzyw sztucznych i przedmiotów mających kontakt z żywnością
4. Deklaracja podmiotu odpowiedzialnego, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu (jeżeli dotyczy). Należy również złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania
5. Wyniki badań trwałości przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi ICH, w zakresie stosownych parametrów badań trwałości, dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, obejmujące co najmniej 3 miesiące, a także zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom w przypadku gdy otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania
6. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji opakowania bezpośredniego, jeżeli dotyczy
7. Próbkę nowego opakowania lub zamknięcia, jeżeli dotyczy (zgodnie z NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich)

Uwaga:

Dotyczy punktu B.II.e.1.b: Wszelkie zmiany prowadzące do nowej postaci farmaceutycznej wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, zgodnie z załącznikiem nr 3 do rozporządzenia

B.II.e.2 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów w specyfikacji	1,2,3,4	1, 2	IA
b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1,2,5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)	1,2	1, 2, 5	IA
d) dodanie lub zastąpienie parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 6	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II) 2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania 3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach 4. Metoda badania nie ulega zmianie albo zmiany w metodzie badania są niewielkie 5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) 2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji 3. Szczegółowy opis każdej nowej metody badania i dane dotyczących walidacji, jeżeli dotyczy 4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii opakowania bezpośredniego dla wszystkich parametrów specyfikacji 5. Uzasadnienie albo ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny 6. Uzasadnienie nowego parametru w specyfikacji i jego limitów 			

B.II.e.3 Zmiana dotycząca metody badania opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	1,2,3	1, 2	IA
b) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	1,3,4	1,2	IA
c) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	5	1	IA
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Przeprowadzono walidację metody badania zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna dotychczasowej 2. Metoda badania pozostaje niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody 3. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób 4. Substancja czynna lub produkt leczniczy nie należą do substancji, produktów biologicznych lub immunologicznych 			

<p>5. Alternatywna metoda badania dla danego parametru w specyfikacji jest już zatwierdzona i metoda ta nie została wprowadzona na drodze zmiany niewielkiej typu IA</p>
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym opis metod badania, dane dotyczące walidacji 2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące że dotychczasowa i proponowana metoda badania są równoważne. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania

B.II.e.4 Zmiana dotycząca kształtu lub wymiarów opakowania bezpośredniego lub jego zamknięcia:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niejałowe produkty lecznicze	1,2,3	1, 2,4	IA
b) zmiana w kształcie lub wymiarach dotycząca podstawowego elementu opakowania, która może mieć istotny wpływ na podawanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub trwałość produktu leczniczego			II
c) jałowe produkty lecznicze		1,2,3,4	IB

Warunki:

1. Brak zmian w jakościowym lub ilościowym składzie opakowania
2. Zmiana nie dotyczy podstawowego składnika materiału opakowania, który ma wpływ na podawanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub trwałość produktu leczniczego
3. Jeżeli zmiana dotyczy przestrzeni między zawartością opakowania a zamknięciem lub stosunku powierzchni do objętości, rozpoczęto badania trwałości zgodnie ze stosownymi wytycznymi, a stosowne parametry trwałości zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych (trzech dla biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych) lub serii produkcyjnych, a także podmiot odpowiedzialny dysponuje danymi dotyczącymi trwałości z okresu co najmniej trzech miesięcy (sześciu dla biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych). Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom w przypadku gdy otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) w tym opis, szczegółowe rysunki i skład materiału pojemnika lub materiału zamknięcia, a także proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy
2. Próbkę nowego opakowania lub zamknięcia, jeżeli dotyczy (zgodnie z NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich)

3. W przypadku produktów sterylizowanych końcowo przeprowadzono powtórny walidację. Należy wskazać numery serii użytych w powtarzanej walidacji, jeżeli dotyczy
4. Jeżeli zmiana dotyczy przestrzeni między zawartością opakowania a zamknięciem lub stosunku powierzchni do objętości, deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, dla zawiadomienia o zmianie niewielkiej typu IA, lub w momencie składania wniosku, dla zawiadomienia o zmianie niewielkiej typu IB, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu, jeżeli dotyczy. Należy również złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania

B.II.e.5 Zmiana dotycząca wielkości opakowania produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana w liczbie jednostek (np. tabletek, ampulek) w opakowaniu:			
1. zmiana mieszcząca się w zakresie aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań	1,2	1,3,4	IA _{IN}
2. zmiana niemiszcząca się w zakresie aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań		1,2,3,4	IB
b) wykreślenie wielkości opakowania	3	1,2	IA
c) zmiana masy napełnienia, objętości napełnienia jałowych, wielodawkowych lub jednodawkowych do częściowego podania produktów leczniczych, do stosowania pozajelitowego, oraz biologicznych lub immunologicznych wielodawkowych produktów leczniczych, do stosowania pozajelitowego			II
d) zmiana masy napełnienia, objętości napełnienia innych produktów leczniczych niż wielodawkowe lub jednodawkowe do częściowego podania produkty lecznicze do stosowania pozajelitowego		1,2,3	IB
Warunki:			
1. Nowa wielkość opakowania jest zgodna z dawkowaniem i czasem trwania leczenia,			

<p>zatwierdzonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego albo Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Materiał opakowania bezpośredniego pozostaje bez zmian 3. Pozostałe wielkości opakowania produktu leczniczego muszą być dostosowane do zaleceń dotyczących dawkowania oraz czasu trwania leczenia, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego albo Charakterystyką Produktu Leczniczego Weterynaryjnego
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA) w tym proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy 2. Uzasadnienie dla nowej albo zachowanej wielkości opakowania wykazujące, że nowa albo zachowana wielkość opakowania jest zgodna z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i okresu stosowania zatwierdzonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego albo Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego 3. Deklaracja, że badania trwałości zostaną przeprowadzone zgodnie ze stosownymi wytycznymi dla produktów, dla których zmiana może mieć wpływ na parametry badań trwałości. Dane należy dostarczyć tylko w przypadku jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania) 4. Oświadczenie podmiotu odpowiedzialnego o przyznanej kodzie EAN <p>Uwaga: Dotyczy punktu B.II.e.5.c) oraz d) wszelkie zmiany dotyczące mocy produktu leczniczego wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego</p>

B.II.e.6 Zmiana dotycząca każdego z elementów opakowania bezpośredniego, który nie ma kontaktu z produktem leczniczym (np. kolor kapsli), kolor obwódek na ampulkach, zmiana osłonki igły (inny rodzaj tworzywa sztucznego):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana wpływająca na Charakterystykę Produktu Leczniczego albo Charakterystykę Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotkę oraz oznakowanie opakowań,	1	1	IA _{IN}
b) zmiana niewpływająca na Charakterystykę Produktu Leczniczego albo Charakterystykę Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotkę oraz oznakowanie opakowań,	1	1	IA
Warunki:			
1. Zmiana nie dotyczy elementu opakowania, który ma wpływ na podanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub trwałość produktu leczniczego			

<p>Dokumentacja:</p> <p>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy</p>

B.II.e.7 Zmiana dotycząca dostawcy lub wytwórcy elementu opakowania lub wyrobu medycznego (jeżeli są wymienione w dokumentacji):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) wykreślenie dostawcy lub wytwórcy	1	1	IA
b) zastąpienie lub dodanie dostawcy lub wytwórcy	1,2,3,4	1,2,3	IA
c) każda zmiana dostawcy lub wytwórcy komór inhalacyjnych do inhalatorów pod ciśnieniem z dozownikiem			II
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Żaden element opakowania lub wyrobu medycznego nie został usunięty 2. Jakościowy i ilościowy skład elementów opakowania, wyrobu medycznego oraz wygląd pozostają bez zmian 3. Specyfikacje oraz metoda badania są co najmniej równoważne 4. Metoda i warunki sterylizacji pozostają bez zmian, jeżeli dotyczy 			
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) 2. Dla wyrobów medycznych dołączonych do produktów leczniczych, dowód oznakowania CE 3. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji, jeżeli dotyczy 			

f) trwałość

B.II.f.1 Zmiana dotycząca okresu ważności lub warunków przechowywania produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) skrócenie okresu ważności produktu leczniczego:			
1. zapakowanego w opakowanie handlowe	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. po rozcieńczeniu lub rekonstytucji	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) wydłużenie okresu ważności produktu leczniczego:			
1. zapakowanego w opakowanie		1, 2, 3	IB

handlowe (w oparciu o dane z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)			
2. po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego (w oparciu o dane z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
3. po rozcieńczeniu lub rekonstytucji (w oparciu o dane z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
4. wydłużenie okresu ważności w oparciu o ekstrapolację danych z badań trwałości niezgodnych z wytycznymi ICH ³			II
5. wydłużenie okresu ważności biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego, zgodnie z zatwierdzonym protokołem badań trwałości		1, 2, 3	IB
c) zmiana warunków przechowywania biologicznych produktów leczniczych, jeżeli badania trwałości nie zostały przeprowadzone zgodnie z zatwierdzonym protokołem badań trwałości			II
d) zmiana warunków przechowywania produktu leczniczego lub produktu rozcieńczonego, po rekonstytucji		1, 2, 3	IB
Warunki:			
1. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub dotyczącego trwałości			
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA). Uzupełnienia muszą zawierać wyniki odpowiednich badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym (obejmujące cały okres ważności), przeprowadzonych zgodnie ze stosownymi wytycznymi dotyczącymi trwałości dla co najmniej dwóch serii pilotażowych produktu leczniczego w zatwierdzonym opakowaniu lub po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego albo rekonstytucji, jeżeli dotyczy. Należy dołączyć wyniki odpowiednich badań czystości mikrobiologicznej, jeżeli dotyczy. Serie pilotażowe mogą zostać zaakceptowane wraz ze zobowiązaniem do weryfikacji			

- okresu ważności na seriach produkcyjnych
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy
 3. Kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej do końca okresu ważności lub kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego po rozcieńczeniu lub rekonstytucji lub po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego, jeżeli dotyczy

* Ekstrapolacja wyników nie ma zastosowania w odniesieniu do biologicznych i immunologicznych produktów leczniczych

g) Przestrzeń Projektowa (*Design Space*)

B.II.g.1 Wprowadzenie nowej lub rozszerzenie zatwierdzonej przestrzeni projektowej dla produktu leczniczego, z wyjątkiem produktów biologicznych, dotyczące:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) co najmniej jednej operacji jednostkowej w procesie wytwarzania produktu leczniczego, w tym ewentualnych kontroli wewnątrzprocesowych lub metod badania		1, 2,3	II
b) metod badania substancji pomocniczych, produktów pośrednich lub produktu leczniczego		1, 2,3	II
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wyniki z badań rozwojowych dla produktu i procesu, w tym ocena ryzyka i analiza wielozmienna, jeżeli dotyczy, wykazujące, że osiągnięto systemowe, mechanistyczne zrozumienie cech materiału i parametrów procesu w stosunku do krytycznych cech jakości produktu leczniczego 2. Opis przestrzeni projektowej w formie tabeli, w tym zmienne (cechy materiału i parametry procesu, jeżeli dotyczy) oraz proponowane zakresy 3. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) 			

B.II.g.2 Wprowadzenie protokołu zarządzania zmianą porejestacyjną odnoszącego się do produktu leczniczego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1, 2	II
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Szczegółowy opis proponowanej zmiany 2. Protokół zarządzania zmianą odnoszący się do produktu leczniczego 			

B.II.g.3 Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do produktu leczniczego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany

	1	1	IA_{IN}
Warunki:			
1. Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do produktu leczniczego nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia ani otrzymania wyników poza specyfikacją będących rezultatem wdrożenia zmian opisanych w protokole			
Dokumentacja:			
1. Uzasadnienie proponowanego wykreślenia			

III. Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską, TSE, monografie

B.III.1 Złożenie nowego lub uaktualnionego certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP) dla substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego wykorzystywanego w procesie wytwarzania substancji czynnej, substancji pomocniczej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmian
a) certyfikat zgodności z odpowiednią monografią szczegółową Farmakopei Europejskiej:			
1. nowy certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. uaktualniony certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. nowy certyfikat od nowego wytwórcy (zastąpienie lub dodanie)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
b) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE dla substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego lub substancji pomocniczej:			
1. nowy certyfikat dla substancji czynnej od nowego lub uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	3,6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. nowy certyfikat dla materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego lub substancji pomocniczej od nowego lub uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	3,6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. uaktualniony certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	7	1, 2, 3, 4, 5	IA
Warunki:			
1. Specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca przy zwolnieniu serii oraz specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca do końca okresu ważności pozostają bez zmian			
2. Niezmienione (z wyjątkiem zawężenia) dodatkowe (w stosunku do Farmakopei Europejskiej) wymagania specyfikacji (z wyjątkiem pozostałości rozpuszczalników, pod warunkiem że są zgodne z wytycznymi ICH albo VICH) oraz specyficzne wymagania dotyczące produktu (np. profil wielkości cząstek, postać polimorficzna), jeżeli dotyczy			
3. Proces wytwarzania substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego nie obejmuje wykorzystania materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, dla których wymagana jest ocena danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego			

4. Substancja czynna zostanie skontrolowana bezpośrednio przed użyciem, w przypadku gdy certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP) nie obejmuje okresu ponownego badania lub jeżeli dane na poparcie okresu ponownego badania nie są już zawarte w dokumentacji.
5. Substancja czynna, materiał wyjściowy, odczynnik, produkt pośredni ani substancja pomocnicza nie są jałowe
6. Substancja nie wchodzi w skład produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego u gatunków zwierząt podatnych na TSE
7. Dotyczy produktów leczniczych weterynaryjnych: brak zmian źródła materiału
8. Dla substancji czynnych roślinnych: proces wytwarzania, postać fizyczna, rozpuszczalnik ekstrahujący oraz wskaźnik ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (DER) nie ulegają zmianie

Dokumentacja:

1. Kopia aktualnego (uaktualnionego) certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP)
2. W przypadku dodania miejsca wytwarzania, wniosek o zmianę powinien wyraźnie przedstawiać dotychczasowych oraz proponowanych wytwórców
3. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA)
4. W uzasadnionych przypadkach, dokument informujący o materiałach podlegających „Wytycznym w sprawie zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastych encefalopatii przez produkty lecznicze i w weterynarii” („*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products*”), w tym materiały stosowane w procesie wytwarzania substancji czynnej lub pomocniczej. Dla każdego takiego materiału należy dołączyć następujące informacje: nazwa wytwórcy, gatunek zwierzęcia i tkanka, z której pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego wykorzystanie
5. Dotyczy substancji czynnej: deklaracja osoby wykwalifikowanej każdego wytwórcy biorącego udział w procesie wytwarzania, który stosuje substancję czynną jako materiał wyjściowy, oraz deklaracja osoby wykwalifikowanej każdego wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii. Deklaracje te powinny zawierać stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, o których mowa we wniosku, działają zgodnie ze szczegółowymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dla materiałów wyjściowych. Pojedyncze oświadczenie dopuszczalne jest w określonych okolicznościach – zgodnie z uwagą do zmiany nr B.II.b.1. Wytwarzanie produktów pośrednich wymaga również deklaracji osoby wykwalifikowanej, natomiast w przypadku aktualizacji certyfikatów dla substancji czynnych i produktów pośrednich, deklaracja osoby wykwalifikowanej jest wymagana jedynie wówczas, gdy w porównaniu z poprzednią zarejestrowaną wersją certyfikatu nastąpiła zmiana wykazu miejsc wytwarzania

B.III.2 Zmiana w celu spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana specyfikacji byłej substancji nefarmakopealnej w celu spełnienia warunków Farmakopei			

Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego:			
1. substancja czynna	1,2,3,4,5	1, 2,3,4,5	IA_{IN}
2. substancja pomocnicza, materiał wyjściowy do wytwarzania substancji czynnej	1,2,4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) zmiana w celu spełnienia warunków stosownej uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) zmiana w specyfikacjach z wymagań farmakopei narodowej państwa członkowskiego na wymagania Farmakopei Europejskiej	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Warunki:

1. Zmiana jest dokonywana wyłącznie w celu spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego
2. Dodatkowe wymagania specyfikacji poza Farmakopeą Europejską lub farmakopeą narodową państwa członkowskiego dla specyficznych właściwości produktu pozostają bez zmian (np. profil wielkości cząstek, postać polimorficzna lub np. analiza biologiczna, skupiska)
3. Brak istotnych zmian w profilu zanieczyszczeń jakościowych lub ilościowych, o ile specyfikacje nie są zawężane
4. Dodatkowa walidacja nowej lub zmienionej metody farmakopealnej nie jest wymagana
5. Dla substancji czynnych roślinnych: proces wytwarzania, postać fizyczna, rozpuszczalnik ekstrahujący oraz wskaźnik ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (DER) nie ulegają zmianie

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA)
2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji
3. Dane z analizy dwóch serii produkcyjnych danej substancji dla wszystkich badań w nowej specyfikacji
4. Dane potwierdzające zasadność wykorzystania wymagań monografii do kontroli substancji czynnej, np. porównanie profilu zanieczyszczeń
5. W odpowiednich przypadkach, dane (w postaci tabeli porównawczej) z analizy dwóch serii produkcyjnych produktu leczniczego, zawierającego substancję zgodną z aktualną i proponowaną specyfikacją, a także, w odpowiednich przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania dla produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu

Uwaga:

Nie jest konieczne zgłoszenie w trybie dokonania zmiany uaktualnionej monografii

Farmakopei Europejskiej lub narodowej farmakopei państwa członkowskiego, jeżeli zgodność z uaktualnioną monografią zostanie wprowadzona w życie w ciągu sześciu miesięcy od jej publikacji, a w dokumentacji dopuszczonego produktu leczniczego zamieszczone zostało odniesienie do uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub narodowej farmakopei państwa członkowskiego

IV. Wyroby medyczne – dołączone do produktu leczniczego

B.IV.1 Zmiana dotycząca dozownika lub aplikatora:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) dodanie lub zastąpienie wyrobu, który nie jest integralną częścią opakowania bezpośredniego:			
1. wyrób z oznakowaniem CE	1,2,3	1, 2, 4	IA_{IN}
2. wyrób bez oznakowania CE tylko dla produktów leczniczych weterynaryjnych		1,3,4	IB
3. komora inhalacyjna dla inhalatorów z dozownikiem			II
b) wykreślenie wyrobu	4,5	1,5	IA_{IN}
c) dodanie lub wymiana wyrobu, który jest integralną częścią opakowania bezpośredniego			II
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Proponowany dozownik musi dokładnie odmierzać wymaganą dawkę produktu leczniczego zgodnie z zatwierdzonym schematem dawkowania, co poparte jest odpowiednimi wynikami badań 2. Nowy wyrób jest kompatybilny z produktem leczniczym 3. Zmiana nie prowadzi do istotnych zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego albo Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotce, oznakowaniu opakowań 4. Produkt leczniczy może być nadal dokładnie podawany 5. Dotyczy produktów leczniczych weterynaryjnych: wyrób medyczny nie jest kluczowy dla bezpieczeństwa osoby podającej produkt 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), w tym opis, szczegółowe rysunki i skład materiału wyrobu (jeżeli dotyczy), a także, dostawca (jeżeli dotyczy) oraz proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka, oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy 2. CE - deklaracja zgodności 3. Dane wykazujące dokładność, precyzję i kompatybilność wyrobu 4. Próbkę nowego wyrobu, jeżeli dotyczy (zgodnie z NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich) 5. Uzasadnienie skreślenia wyrobu 			
Uwaga:			

Wszelkie zmiany prowadzące do nowej postaci farmaceutycznej wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, zgodnie z załącznikiem nr 3 do rozporządzenia

B.IV.2 Zmiana w parametrach lub limitach specyfikacji dozownika lub aplikatora dla produktów leczniczych weterynaryjnych:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów specyfikacji	1,2,3,4	1, 2	IA
b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1,2,5	1,2,3,4,6	IA
c) rozszerzenie zatwierdzonych limitów specyfikacji, które ma istotny wpływ na ogólną jakość wyrobu			II
d) wykreślenie parametru w specyfikacji, który ma istotny wpływ na ogólną jakość wyrobu			II
e) dodanie parametru do specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1,2,3,4,6	IB
f) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)		1,2,5	IA
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania z poprzednich ocen do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany niewielkiej typu II) 2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania 3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach 4. Metoda badania pozostaje bez zmian 5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części dokumentacji (przedstawione w formacie NTA) 2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji 3. Szczegółowy opis każdej nowej metody analitycznej i posumowanie danych dotyczących walidacji 4. Dane z analizy dwóch serii produkcyjnych dla wszystkich badań w nowej specyfikacji 5. Uzasadnienie albo ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny 6. Uzasadnienie nowego parametru specyfikacji i jego limitów 			

B.IV.3 Zmiana dotycząca metody kontroli dozownika lub aplikatora dla produktów leczniczych weterynaryjnych:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
--	--------------------------------------	--	-------------------

a) niewielka zmiana w zatwierdzonej metodzie badania	1,2	1, 2	IA
b) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	1,3	1,2	IA
c) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	4,	1	IA
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona procedura badania jest co najmniej równoważna z dotychczasową procedurą 2. Metoda analityczna nie ulega zmianie 3. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób 4. Alternatywna metoda badania jest już zatwierdzona dla parametru specyfikacji i metoda ta nie została dodana w drodze zgłoszenia zmiany niewielkiej typu IA 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), w tym opis metod analitycznych oraz streszczenie danych dotyczących walidacji 2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność dotychczasowego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania 			

V. Zmiany w pozwoleniu wynikające z innych procedur regulacyjnych

a) PMF lub VAMF

B.V.a.1 Włączenie nowego, uaktualnionego lub zmienionego PMF do dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia (2 etap oceny PMF – PMF 2nd step procedure):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) pierwsze włączenie nowego PMF, który ma wpływ na właściwości produktu leczniczego			II
b) pierwsze włączenie nowego PMF, który nie ma wpływu na właściwości produktu leczniczego		1,2,3,4	IB
c) włączenie uaktualnionego, zmienionego PMF, którego zmiany mają wpływ na właściwości produktu leczniczego		1,2,3,4	IB
d) włączenie uaktualnionego, zmienionego PMF, którego zmiany nie mają wpływu na właściwości produktu leczniczego	1	1,2,3,4	IA _{IN}
Warunki:			

1. Uaktualniony lub zmieniony PMF uzyskał certyfikat zgodności zgodnie z załącznikiem I dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67)

Dokumentacja:

1. Deklaracja, że certyfikat PMF i raport oceniający mają pełne zastosowanie do zatwierdzonego produktu, właściciel PMF dostarczył podmiotowi odpowiedzialnemu certyfikat PMF i raport oceniający oraz dokumentację PMF (przy czym podmiot odpowiedzialny nie jest jednocześnie właścicielem PMF), certyfikat PMF i raport oceniający zastępują wcześniejszą dokumentację PMF dla tego pozwolenia
2. Certyfikat PMF oraz raport oceniający
3. Oświadczenie eksperta zawierające wszystkie zmiany wprowadzone w certyfikowanym PMF oraz ocenę ich ewentualnego wpływu na produkty końcowe, w tym ocenę ryzyka właściwą dla danego produktu
4. Wniosek o dokonanie zmiany powinien zawierać numer „dotychczasowego” oraz „proponowanego” certyfikatu PMF wydanego przez Europejską Agencję Leków. W odpowiednich przypadkach, we wniosku o dokonanie zmiany należy dokładnie wymienić także każdy inny PMF, dotyczący produktu leczniczego, nawet jeżeli nie jest on przedmiotem wniosku

B.V.a.2 Włączenie nowego, uaktualnionego lub zmienionego VAMF do dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia (2 etap oceny VAMF – VAMF 2nd step procedure):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) pierwsze włączenie nowego VAMF			II
b) włączenie uaktualnionego, zmienionego VAMF, którego zmiany mają wpływ na właściwości produktu leczniczego		1, 2,3,4	IB
c) włączenie uaktualnionego, zmienionego VAMF, którego zmiany nie mają wpływu na właściwości produktu leczniczego	1	1,2,3,4	IA_{IN}
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualniony lub zmieniony VAMF uzyskał certyfikat zgodności z prawodawstwem unijnym zgodnie z załącznikiem I dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) 			
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deklaracja, że certyfikat VAMF i raport oceniający mają pełne zastosowanie do zatwierdzonego produktu, właściciel VAMF dostarczył podmiotowi odpowiedzialnemu certyfikat VAMF i raport oceniający oraz dokumentację VAMF (przy czym podmiot odpowiedzialny nie jest jednocześnie właścicielem VAMF), 			

certyfikat VAMF i raport oceniający zastępują wcześniejszą dokumentację VAMF dla tego pozwolenia

2. Certyfikat VAMF oraz raport oceniający
3. Oświadczenie eksperta zawierające wszystkie zmiany wprowadzone w certyfikowanym VAMF oraz ocenę ich ewentualnego wpływu na produkty końcowe, w tym ocenę właściwą dla danego produktu
4. Wniosek o dokonanie zmiany powinien zawierać numer „dotychczasowego” oraz „proponowanego” certyfikatu VAMF wydanego przez Europejską Agencję Leków. W odpowiednich przypadkach, we wniosku o dokonanie zmiany należy dokładnie wymienić także każdy inny VAMF, dotyczący produktu leczniczego, nawet jeżeli nie jest on przedmiotem wniosku

b) procedura wyjaśniająca

B.V.b.1 Uaktualnienie dokumentacji dotyczącej jakości na mocy decyzji Komisji Europejskiej zgodnie z procedurą wymienioną w art. 30 lub 31 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) lub art. 34 lub 35 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/82/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 1) (procedura wyjaśniająca):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana wdrażająca wyniki procedury wyjaśniającej*		1,2	IA _{IN}
b) harmonizacja dokumentacji dotyczącej jakości nie była częścią procedury wyjaśniającej, a uaktualnienie ma na celu jej harmonizację			II

Dokumentacja:

1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę dołącza się odniesienie do danej decyzji Komisji Europejskiej
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy

* Dotyczy przypadków, kiedy podmiot odpowiedzialny musi podjąć kroki niezbędne, aby państwa członkowskie spełniły wymagania decyzji Komisji Europejskiej w ciągu 30 dni po jej notyfikacji zgodnie z art. 34 ust. 3 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) i

art. 38 ust 3 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/82/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 1)

c) protokół zarządzania zmianą

B.V.c.1 Uaktualnienie dokumentacji dotyczącej jakości w celu wdrożenia zmian wymaganych przez Europejską Agencję Leków, właściwy organ krajowy w wyniku oceny protokołu zarządzania zmianą:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) wdrożenie zmiany, która nie wymaga dodatkowych danych	1	1, 2, 4	IA_{IN}
b) wdrożenie zmiany, która wymaga dodatkowych danych		1, 2, 3, 4	IB
c) wdrożenie zmiany dla biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego		1, 2, 3, 4, 5	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Proponowana zmiana została przeprowadzona w pełni zgodnie z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą, który wymaga natychmiastowej notyfikacji po wdrożeniu zmiany 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Odniesienie do zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą 2. Deklaracja, że zmiana jest zgodna z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą oraz że wyniki badań spełniają kryteria akceptacji wyszczególnione w protokole. Ponadto deklaracja, że ocena porównywalności nie jest wymagana dla biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych 3. Wyniki badań przeprowadzonych zgodnie z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą 4. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA) 5. Kopia zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej lub produktu leczniczego 			

C. ZMIANY DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA, SKUTECZNOŚCI I MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA

1. Produkty lecznicze i produkty lecznicze weterynaryjne

C.I.1 Zmiana dotycząca Charakterystyki Produktu Leczniczego albo Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotki lub oznakowania opakowań w następstwie procedury opisanej w art. 30 lub 31 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany

<p>r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) lub art. 34 lub 35 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/82/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 1) (procedura wyjaśniająca):</p>			
<p>a) produkt leczniczy jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej*</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>IA_{IN}</p>
<p>b) produkt leczniczy nie jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej, zmiana wdraża wyniki procedury wyjaśniającej, a podmiot odpowiedzialny nie składa żadnych dodatkowych danych</p>		<p>1,2,3</p>	<p>IB</p>
<p>c) produkt leczniczy nie jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej, zmiana wdraża wyniki procedury wyjaśniającej, a podmiot odpowiedzialny złożył dodatkowe dane</p>		<p>1,3</p>	<p>II</p>
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę należy dołączyć odniesienie do decyzji Komisji Europejskiej wraz z Charakterystyką Produktu Leczniczego albo Charakterystyką Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotką, oznakowaniem opakowań 2. Deklaracja, że odpowiednie punkty Charakterystyki Produktu Leczniczego albo Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotki, oznakowań opakowań są zgodne z wymienionymi w odpowiednim załączniku do decyzji Komisji Europejskiej w sprawie procedury wyjaśniającej dla referencyjnego produktu leczniczego 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy <p>* Dotyczy przypadków, kiedy podmiot odpowiedzialny musi podjąć kroki niezbędne, aby państwa członkowskie spełniły wymogi decyzji Komisji Europejskiej w ciągu 30 dni po jej notyfikacji zgodnie z art. 34 ust. 3 Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) oraz art. 38 ust. 3 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/82/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów</p>			

<p>C.I.2 Zmiana dotycząca Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki, oznakowania opakowań odtwórczego, hybrydowego, biopodobnego produktu leczniczego w następstwie oceny tej samej zmiany dla produktu referencyjnego, albo zmiana dotycząca Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotki, oznakowania opakowań produktu leczniczego weterynaryjnego, o którym mowa w art. 15a ust. 1, 6, 7 z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, w następstwie oceny tej samej zmiany dla referencyjnego produktu leczniczego:</p>	<p>Warunki, które należy spełnić</p>	<p>Dokumentacja, którą należy złożyć</p>	<p>Typ zmiany</p>
<p>a) wdrożenie zmiany, dla której podmiot odpowiedzialny nie składa nowych dodatkowych danych</p>		<p>1, 2</p>	<p>IB</p>
<p>b) wdrożenie zmiany, która wymaga poparcia nowymi danymi (np. dotyczącymi biorównoważności)</p>			<p>II</p>
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę należy dołączyć rekomendacje Europejskiej Agencji Leków, właściwego organu państwa członkowskiego, jeżeli dotyczy 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 			
<p>C.I.3 Wprowadzenie zmian wymaganych przez Europejską Agencję Leków, właściwy organ państwa członkowskiego w wyniku oceny: pilnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania (Urgent Safety Restriction); dla grupy produktów leczniczych; okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania, planu zarządzania ryzykiem, zaleceń lub szczególnych zobowiązań wynikających z procesu dopuszczenia do obrotu; danych złożonych zgodnie z art. 45 lub 46 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr</p>	<p>Warunki, które należy spełnić</p>	<p>Dokumentacja, którą należy złożyć</p>	<p>Typ zmiany</p>

1901/2006 z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniającego rozporządzenie (EWG) nr 1768/92, dyrektywę 2001/20/WE, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz.Urz. UE L 378 z 27.12.2006, str. 1); zmian odzwierciedlających podstawową Charakterystykę Produktu Leczniczego opracowaną przez właściwy organ:			
a) wprowadzenie uzgodnionego brzmienia zmiany, dla której podmiot odpowiedzialny nie złożył nowych dodatkowych danych		1, 2	IB
b) wprowadzenie zmiany, która wymaga poparcia nowymi danymi			II
Dokumentacja: <ol style="list-style-type: none"> Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę należy dołączyć wezwanie Europejskiej Agencji Leków, właściwego organu państwa członkowskiego wraz z odpowiednim sprawozdaniem z oceny, jeżeli dostępne Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy <p>Uwaga: Natychniast po udostępnieniu nowych informacji, które mogą prowadzić do zmian w pozwoleniu, należy zgłosić tę informację jako zmianę porejestracyjną, bez oczekiwania na ocenę tych danych zgodnie z procedurą, o której mowa powyżej</p>			

C.I.4 Zmiany związane z istotnymi modyfikacjami Charakterystyki Produktu Leczniczego albo Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, wynikające w szczególności z nowych danych dotyczących jakości, danych przedklinicznych lub klinicznych, lub w wyniku monitorowania bezpieczeństwa stosowania	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II
C.I.5 Zmiana dotycząca kategorii dostępności produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) dla odtwórczych, hybrydowych, biopodobnych produktów		1, 2	IB

lecniczych w następstwie zatwierdzenia zmiany kategorii dostępności dla referencyjnego produktu leczniczego albo produktów leczniczych weterynaryjnych, o których mowa w art. 15a ust. 1, 6, 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne jako konsekwencja zatwierdzenia zmiany kategorii dostępności referencyjnego produktu leczniczego			
b) wszystkie pozostałe zmiany kategorii dostępności			II
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę należy dołączyć dokument potwierdzający zatwierdzenie zmiany kategorii dostępności (np. odniesienie do danej decyzji Komisji Europejskiej) 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 			

C.I.6 Zmiana wskazań terapeutycznych:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) dodanie nowego wskazania terapeutycznego lub modyfikacja zatwierdzonego wskazania			II
b) wykreślenie wskazania terapeutycznego			IB

Uwaga:

Jeżeli dodanie lub modyfikacja wskazania terapeutycznego jest konsekwencją procedury wyjaśniającej lub zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotce i oznakowaniu opakowań odtwórczego, hybrydowego lub biopodobnego produktu w następstwie takiej samej zmiany produktu referencyjnego, zastosowanie mają odpowiednio pkt C.I.1 oraz C.I.2.

Jeżeli dodanie lub modyfikacja wskazania terapeutycznego jest konsekwencją procedury wyjaśniającej albo zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotce i oznakowaniu opakowań produktów leczniczych weterynaryjnych, o których mowa w art. 15a ust. 1, 6, 7 ustawy - Prawo farmaceutyczne, są następstwem takich samych zmian referencyjnego produktu leczniczego, mają zastosowanie odpowiednio pkt C.I.1 oraz C.I.2.

C.I.7 Wykreślenie:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) postaci farmaceutycznej		1, 2	IB
b) mocy		1, 2	IB

Dokumentacja:

1. Deklaracja, że pozostałe postaci, moce i rodzaje opakowania produktu leczniczego są dostosowane do zaleceń dotyczących dawkowania oraz czasu trwania kuracji,

zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego albo Charakterystyką Produktu Leczniczego Weterynaryjnego

2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy

Uwaga:

Jeżeli na daną postać farmaceutyczną lub moc uzyskano pozwolenie odrębne od pozwolenia dla innych postaci farmaceutycznych lub mocy, wykreślenie tej pierwszej nie jest zmianą, lecz skróceniem okresu ważności pozwolenia

C.I.8 Wprowadzenie nowego systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) który nie został oceniony przez właściwy organ państwa członkowskiego, Europejską Agencję Leków dla innego produktu tego samego podmiotu odpowiedzialnego			II
b) który został oceniony przez właściwy organ państwa członkowskiego, Europejską Agencję Leków dla innego produktu tego samego podmiotu odpowiedzialnego*		1	IB
Dokumentacja:			
1. Szczegółowy opis nowego DDPS			
Uwaga:			
*Dotyczy sytuacji kiedy zachodzi konieczność oceny możliwości zastosowania istniejącego już ocenionego systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania do kolejnego pozwolenia (np. zmiana podmiotu odpowiedzialnego)			

C.I.9 Zmiany dotyczące istniejącego systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania zgodnie z DDPS:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania	1	1	IA_{IN}
b) zmiana danych teleadresowych osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania	1	2	IA_{IN}
c) zmiana procedury zastępowania osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania	1	2	IA_{IN}
d) zmiana dotycząca bazy danych dotyczących bezpieczeństwa	1, 2, 3	2	IA_{IN}

stosowania (np. wprowadzenie nowej bazy danych, w tym przeniesienie danych dotyczących bezpieczeństwa lub analiza i przekazywanie raportów do nowego systemu)			
e) zmiany w zasadniczych warunkach umowy z osobami lub organizacjami trzecimi, zaangażowanymi w wypełnianie zobowiązań wynikających z monitorowania bezpieczeństwa stosowania i opisanymi w DDPS, w szczególności w przypadku, gdy elektroniczne zgłaszanie pojedynczych przypadków działań niepożądanych, prowadzenie głównej bazy danych, detekcja sygnału lub przygotowywanie okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania jest zlecane wykonawcy zewnętrznemu	1	2	IA _{IN}
f) wykreślenie zagadnień objętych procedurami pisemnymi, opisującymi działania w zakresie monitorowania bezpieczeństwa stosowania	1	2	IA _{IN}
g) zmiana miejsca wykonywania czynności związanych z monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania	1	2	IA _{IN}
h) inne zmiany w DDPS, które nie mają wpływu na funkcjonowanie systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania (np. zmiana głównego miejsca przechowywania, archiwizacji danych, zmiany administracyjne, aktualizacja akronimów, zmiany nazw funkcji, procedur)	1	2	IA
i) zmiana w DDPS w następstwie oceny tego samego DDPS w odniesieniu do innego produktu leczniczego tego samego podmiotu odpowiedzialnego*	4,	2,3	IA _{IN}
Warunki: <ol style="list-style-type: none"> 1. System monitorowania bezpieczeństwa stosowania pozostaje bez zmian 2. Baza danych systemu została zwalidowana 3. Transfer danych z innych systemów baz danych został zwalidowany 4. Te same zmiany w DDPS są wprowadzane dla wszystkich produktów leczniczych tego samego podmiotu odpowiedzialnego (taka sama ostateczna wersja DDPS) 			

Dokumentacja:

1. Najnowsza wersja DDPS, w tym:
 - a) skrócony życiorys nowej osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania
 - b) potwierdzenie rejestracji osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania w systemie EudraVigilance
 - c) nowe oświadczenie podmiotu odpowiedzialnego oraz osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania dotyczące ich dostępności oraz ewentualnej zmiany środków powiadamiania o działaniach niepożądanych, podpisane przez nową osobę wykwalifikowaną oraz podmiot odpowiedzialny i odzwierciedlające wszystkie inne istotne zmiany np. schematu organizacyjnego
2. Najnowsza wersja DDPS lub najnowsza wersja dodatkowych informacji związanych z danym produktem, jeżeli dotyczy. W odniesieniu do zmiany C.I.9.b: jeżeli dane teleadresowe osoby wykwalifikowanej nie zostały pierwotnie włączone do DDPS, złożenie zmienionej wersji DDPS nie jest wymagane, należy złożyć wniosek o zmianę
3. Odniesienie do wniosku oraz produktu, dla których zmiana została zaakceptowana

Uwaga:

*W wyniku oceny DDPS złożonego jako część nowego wniosku o wydanie pozwolenia albo o zmianę wymagającą złożenia nowego wniosku o dopuszczenie do obrotu, albo o zmianę pozwolenia może zachodzić konieczność wprowadzenia zmian w tym DDPS na żądanie Prezesa Urzędu, Europejskiej Agencji Leków. W takim przypadku takie same zmiany można wprowadzić w DDPS w pozostałych pozwoleniach tego podmiotu odpowiedzialnego poprzez złożenie zmian niewielkich typu IA_{IN}

II. Produkty lecznicze weterynaryjne – zmiany szczegółowe

C.II.1 Zmiany dotyczące zmiany lub dodania docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty nie są przeznaczone do spożycia przez ludzi	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

C.II.2 Wykreślenie docelowego gatunku zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są albo nie są przeznaczone do spożycia przez ludzi:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) wykreślenie wynikające ze względów bezpieczeństwa			II
b) wykreślenie niewynikające ze względów bezpieczeństwa		1, 2	IB

Dokumentacja:

1. Uzasadnienie wykreślenia gatunku docelowego
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy

C.II.3 Zmiany okresu karencji dla produktu leczniczego weterynaryjnego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II
C.II.4 Zmiany dotyczące zastąpienia lub dodania serotypu, szczepu, antygeny lub połączenia serotypów, szczepów lub antygenów dla szczepionek weterynaryjnych przeciwko ptasiej grypie, pryszczycy lub chorobie niebieskiego języka	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II
C.II.5 Zmiany dotyczące zastąpienia szczepu dla szczepionek weterynaryjnych przeciwko grypie koni	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

D. PMF lub VAMF

D.1 Zmiana nazwy lub adresu właściciela certyfikatu VAMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1	IA IN
Warunki:			
1. Właściciel certyfikatu VAMF nie ulega zmianie			
Dokumentacja:			
1. Odpis z odpowiedniego rejestru potwierdzający, że właściciel certyfikatu VAMF nie ulega zmianie			
D.2 Zmiana nazwy lub adresu właściciela certyfikatu PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1	IA_{IN}
Warunki:			
1. Właściciel certyfikatu PMF nie ulega zmianie			
Dokumentacja:			
1. Odpis z odpowiedniego rejestru potwierdzający, że właściciel certyfikatu PMF nie ulega zmianie			
D.3 Zmiana obecnego właściciela certyfikatu PMF lub przeniesienie certyfikatu na nowego właściciela – inną osobę prawną	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA_{IN}
Dokumentacja:			
1. Dokument obejmujący dane identyfikacyjne (nazwę i adres) aktualnego właściciela			

<p>certyfikatu PMF oraz dane identyfikacyjne (nazwę i adres) osoby, której certyfikat jest przekazywany, łącznie z proponowaną datą przeniesienia – podpisany przez obie strony</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Kopia strony ostatniego certyfikatu PMF: “EMA Plasma Master File Certificate of compliance with Community legislation” 3. Dowód ustanowienia nowego właściciela (wyciąg z rejestru handlowego i jego tłumaczenie na język angielski) – podpisane przez obie strony 4. Potwierdzenie przeniesienia pełnej – począwszy od pierwszej certyfikacji PMF – dokumentacji PMF na nowego właściciela – podpisane przez obie strony 5. Upoważnienie zawierające dane teleadresowe osoby odpowiedzialnej za komunikację między właściwym organem państwa członkowskiego a właścicielem certyfikatu PMF – podpisane przez osobę, której przekazuje się certyfikat 6. Zobowiązanie do wypełnienia wszelkich ewentualnych otwartych i pozostałych zobowiązań – podpisane przez osobę, której przekazuje się certyfikat

D.4 Zmiana nazwy lub adresu instytucji odpowiedzialnej za wszelkie aspekty pobierania i testowania ludzkiej krwi i składników krwi, niezależnie od ich planowanego przeznaczenia, oraz za ich przetwarzanie, przechowywanie i dystrybucje z przeznaczeniem do transfuzji, w tym jednostki publicznej służby krwi oraz ośrodka zbierania krwi, osocza	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1,2	1, 2,3	IA
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Instytucja nie ulega zmianie 2. Zmiana ma charakter administracyjny (np. fuzja, przejęcie); zmiana w nazwie instytucji lub ośrodka zbierania krwi lub osocza, jeżeli instytucja lub ośrodek nie ulega zmianie 			
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podpisana deklaracja, że zmiana nie wpływa na system jakości w instytucji 2. Podpisana deklaracja, że wykaz ośrodków zbierania krwi lub osocza pozostaje bez zmian 3. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF 			

D.5 Zastąpienie lub dodanie ośrodka zbierania krwi, osocza w ramach instytucji już włączonej do PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1,2,3	IB
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dane epidemiologiczne dla markerów wirusowych odnoszące się do ośrodka zbierania krwi lub osocza, obejmujące ostatnie 3 lata. Dla nowo otwartych ośrodków lub w przypadku braku dostępnych danych, deklaracja, że dane epidemiologiczne zostaną dostarczone przy kolejnej rocznej aktualizacji 2. Oświadczenie, że ośrodek pracuje zgodnie z tymi samymi warunkami, co pozostałe ośrodki należące do danej instytucji, wyszczególnione w standardowej umowie między instytucją a właścicielem certyfikatu PMF 3. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF 			

D.6 Usunięcie lub zmiana statusu (operacyjny albo nieoperacyjny) instytucji zajmującej się zbieraniem krwi, osocza lub badaniem donacji i puli osocza	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1,2	1	IA
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Powód usunięcia lub zmiany statusu nie powinien być związany z niespełnieniem wymagań GMP. 2. Instytucja spełnia wymogi prawodawstwa w zakresie kontroli, w przypadku zmiany statusu z nieoperacyjnego na operacyjny 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF 			
D.7 Dodanie nowej instytucji zajmującej się zbieraniem krwi, osocza, niewłączonej do PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II
D.8 Zastąpienie lub dodanie ośrodka zajmującego się badaniem krwi, osocza lub puli osocza w ramach instytucji już włączonej do PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1,2	IB
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Oświadczenie, że badanie jest przeprowadzane zgodnie z takimi samymi standardowymi procedurami operacyjnymi lub metodami badania, jak już zatwierdzone 2. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF 			
D.9 Dodanie nowej instytucji zajmującej się badaniem krwi, osocza lub puli osocza, niewłączonej do PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II
D.10 Zastąpienie lub dodanie nowej instytucji lub ośrodka, w którym przechowuje się osocze	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1,2	IB
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Oświadczenie, że miejsce przechowywania osocza funkcjonuje zgodnie z takimi samymi standardowymi procedurami operacyjnymi, co już zatwierdzone 2. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF 			
D.11 Usunięcie instytucji lub ośrodka, w którym przechowuje się osocze	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1	IA
Warunki:			

1. Powód usunięcia nie powinien być związany z niespełnieniem wymagań GMP			
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF			
D.12 Zastąpienie lub dodanie instytucji zajmującej się transportem osocza	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1	IB
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF, w tym wykaz wszystkich instytucji korzystających z usług danej instytucji zajmującej się transportem osocza, skrócony opis obowiązującego systemu gwarantującego, że transport odbywa się w odpowiednich warunkach (czas, temperatura, zgodność z GMP) oraz potwierdzenie, że warunki transportu zostały zwalidowane			
D.13 Usunięcie instytucji zajmującej się transportem osocza	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1	IA
Warunki:			
1. Powód usunięcia nie powinien być związany z niespełnieniem wymagań GMP			
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF			
D.14 Dodanie zestawu posiadającego oznakowanie CE, używanego do badań poszczególnej donacji, jako nowego zestawu lub zestawu zastępującego istniejący	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1,2	IA
Warunki:			
1. Nowy zestaw do badań posiada oznakowanie CE			
Dokumentacja:			
1. Wykaz ośrodków badania, gdzie zestaw będzie używany			
2. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF, w tym uaktualnione informacje dotyczące badania zgodnie z wytyczną „Guideline on the scientific data requirements for a PMF”			
D.15 Dodanie zestawu nieposiadającego oznakowania CE, używanego do badania poszczególnej donacji, jako nowego zestawu lub zestawu zastępującego istniejący:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) nowy zestaw do badań nie został wcześniej zatwierdzony w PMF dla żadnego ośrodka zajmującego się badaniem donacji			II
b) nowy zestaw do badań został zatwierdzony w PMF dla innego ośrodka zajmującego się badaniem donacji		1, 2	IA

<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> Wykaz ośrodków badania, gdzie zestaw jest aktualnie używany, oraz wykaz ośrodków badania, gdzie zestaw będzie używany Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF, w tym uaktualnione informacje dotyczące badania zgodnie z wytyczną „Guideline on the scientific data requirements for a PMF”
--

D.16 Zmiana zestawu, metody stosowanych do badania puli krwi, osocza (przeciwciała lub antygen, lub test NAT)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

D.17 Wprowadzenie lub rozszerzenie procedury dotyczącej kwarantanny zapasów	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1	IA

Warunki:

- Procedura dotycząca kwarantanny zapasów jest bardziej rygorystyczna (np. zwolnienie dopiero po ponownym przebadaniu dawców)

Dokumentacja:

- Uaktualnione odpowiednie części dokumentacji PMF, w tym uzasadnienie wprowadzenia lub wydłużenia okresu kwarantanny zapasów, wyboru miejsca przechowywania zapasów oraz, w przypadku zmian w procedurze, schemat decyzyjny obejmujący nowe warunki

D.18 Usunięcie okresu kwarantanny zapasów lub jego skrócenie	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1	IB

Dokumentacja:

- Uaktualnione odpowiednie części dokumentacji PMF

D.19 Zastąpienie lub dodanie pojemników na krew (np. torebek, butelek):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) nowe pojemniki na krew posiadają oznakowanie CE	1, 2	1	IA
b) nowe pojemniki na krew nie posiadają oznakowania CE			II

Warunki:

- Pojemnik posiada oznakowanie CE
- Kryteria jakości krwi w pojemniku pozostają bez zmian

Dokumentacja:

- Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF, w tym nazwa pojemnika, wytwórca, specyfikacja roztworu antykoagulacyjnego, potwierdzenie oznakowania CE oraz nazwy instytucji, w których pojemnik jest używany

D.20 Zmiana dotycząca przechowywania lub transportu:	Warunki, które należy	Dokumentacja, którą	Typ zmiany
---	------------------------------	----------------------------	-------------------

	spełnić	należy złożyć	
a) warunki przechowywania lub transportu	1	1	IA
b) maksymalny okres przechowywania osocza	1,2	1	IA

Warunki:

1. Zmiana zaostrza warunki i jest zgodna z wymogami Farmakopei Europejskiej dla osocza ludzkiego do frakcjonowania
2. Maksymalny okres przechowywania jest krótszy niż poprzedni

Dokumentacja:

1. Uaktualnione odpowiednie części dokumentacji PMF, w tym szczegółowy opis nowych warunków, potwierdzenie walidacji warunków przechowywania lub transportu oraz nazwy instytucji, których dotyczy zmiana (jeżeli istotne)

D.21 Wprowadzenie badania na obecność markerów wirusowych, jeżeli wprowadzenie to będzie miało istotny wpływ na ocenę bezpieczeństwa wirusowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

D.22 Zmiana dotycząca przetwarzania puli osocza (np. metody wytwarzania, wielkości puli, przechowywania próbek puli osocza)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1	IB

Dokumentacja:

1. Uaktualnione odpowiednie części dokumentacji PMF

D.23 Zmiana dotycząca działań, które należałoby podjąć w przypadku retrospektywnego wykrycia, że pobrany materiał powinien zostać wykluczony z procesu przetwarzania (procedura <i>look-back</i>)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

Załącznik nr 3

RODZAJE ZMIAN, KTÓRE WYMAGAJĄ ZŁOŻENIA WNIOSKU, O DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO

1. Zmiany substancji czynnej (substancji czynnych):
 - 1) zastąpienie chemicznej substancji czynnej inną solą, estrem złożonym, pochodną o tej samej terapeutycznej części aktywnej, jeżeli profil skuteczności lub bezpieczeństwa nie różni się w sposób istotny;
 - 2) zastąpienie innym izomerem, inną mieszaniną izomerów, zastąpienie mieszaniny izolowanym izomerem (np. racematu pojedynczym enancjomerem), jeżeli profil skuteczności lub bezpieczeństwa nie różni się w sposób istotny;
 - 3) zastąpienie biologicznej substancji czynnej jedną substancją o nieznacznie różnej strukturze molekularnej, jeżeli profil skuteczności lub bezpieczeństwa nie różni się w sposób istotny, z wyjątkiem:
 - a) zmian w substancji czynnej sezonowej, prepandemicznej lub pandemicznej szczepionki przeciwko grypie ludzkiej,
 - b) zastąpienie lub dodanie serotypu, szczepu, antygeny lub połączenia serotypów, szczepów lub antygenów dla szczepionek weterynaryjnych przeciwko grypie ptaków, pryszczycy lub chorobie niebieskiego języka,
 - c) zastąpienie szczepu dla szczepionek weterynaryjnych przeciwko grypie koni;
 - 4) modyfikacja wektora stosowanego do produkcji antygeny lub materiału źródłowego, łącznie z nowym macierzystym bankiem komórek z innego źródła, jeżeli profil skuteczności lub bezpieczeństwa nie różni się w sposób istotny;
 - 5) nowy ligand lub sposób kompleksowania przy produktach radiofarmaceutycznych, jeżeli profil skuteczności lub bezpieczeństwa nie różni się w sposób istotny;
 - 6) zmiana rozpuszczalnika ekstrahującego lub wskaźnika ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (Drug Extract Ratio (DER)), jeżeli skuteczność lub bezpieczeństwo nie różni się w istotny sposób.
2. Zmiany w mocy, postaci farmaceutycznej lub drodze podania:
 - 1) zmiana biodostępności;
 - 2) zmiana w farmakokinetyce np. zmiana w szybkości uwalniania;
 - 3) zmiana lub dodanie nowej mocy, potencji;
 - 4) zmiana lub dodanie nowej postaci farmaceutycznej;

- 5) zmiana lub dodanie nowej drogi podania.¹⁾
3. Inne zmiany charakterystyczne dla produktów leczniczych weterynaryjnych stosowanych u docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi polegające na zmianie lub dodaniu gatunków docelowych.

UZASADNIENIE

Niniejszy projekt rozporządzenia stanowi wykonanie upoważnienia ustawowego zawartego w art. 31 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą”.

Dotychczas, przedmiotową materię regulowało rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2012 r. w dokonywania zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. poz. 479).

W związku z wejściem w życie ustawy z dnia o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. ...), która zmieniła częściowo treść przepisu art. 10 znowelizowanej ustawy, do którego z kolei odsyłał przepis stanowiący podstawę do wydania rozporządzenia regulującego przedmiotową materię, konieczne stało się opracowanie niniejszego projektu rozporządzenia, ponieważ zaszło tzw. pośrednie uchylenie dotychczasowego rozporządzenia.

Projekt nie zawiera przepisów technicznych w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039 i z 2004 r. Nr 65, poz. 597), nie podlega zatem procedurze notyfikacji.

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

¹⁾ W przypadku podawania pozajelitowego konieczne jest rozróżnianie między podawaniem dotętniczym, dożylnym, domięśniowym, podskórnym oraz innymi drogami. W przypadku podawania dla drobiu, podawanie drogą oddechową, doustną i przez oczy (nebulizacja), wykorzystywane do szczepień, traktowane są jako równoważne drogi podania.

Ocena Skutków Regulacji (OSR)

1. Podmioty, na które oddziałuje projektowana regulacja

Przedmiotowe rozporządzenie wpłynie na podmioty odpowiedzialne oraz Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

2. Konsultacje społeczne

Przedmiotowy projekt zostanie skonsultowany z uczelniami medycznymi, samorządami zawodów medycznych oraz innymi organizacjami zrzeszającymi osoby wykonujące zawody medyczne, organizacjami zrzeszającymi przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego, a także ze zrzeszeniami pacjentów, w tym z następującymi podmiotami:

- 1) Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 2) Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Toruniu – Collegium Medicum im. Ludwika

- Rydygiera w Bydgoszczy – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 3) Uniwersytetem Medycznym w Gdańsku – Wydziałem Farmaceutycznym;
 - 4) Śląskim Uniwersytetem Medycznym w Katowicach – Wydziałem Farmaceutycznym;
 - 5) Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – Wydziałem Farmaceutycznym;
 - 6) Uniwersytetem Medycznym w Łodzi – Wydziałem Farmaceutycznym;
 - 7) Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu – Wydziałem Farmaceutycznym;
 - 8) Warszawskim Uniwersytetem Medycznym – Wydziałem Farmaceutycznym;
 - 9) Business Centre Club;
 - 10) Federacją Pacjentów Polskich;
 - 11) Federacją Związków Zawodowych Pracowników Ochrony Zdrowia i Pomocy Społecznej;
 - 12) Federacją „Porozumienie Zielonogórskie”;
 - 13) Forum Związków Zawodowych;
 - 14) Izbą Gospodarczą „Farmacja Polska”;
 - 15) Izbą Gospodarczą „Apteka Polska”;
 - 16) Krajową Izbą Lekarsko-Weterynaryjną;
 - 17) Krajowym Sekretariatem Ochrony Zdrowia NSZZ „Solidarność 80”;
 - 18) Krajowym Związkiem Zawodowym Pracowników Medycznych Laboratoriów Diagnostycznych;
 - 19) Pracodawcami RP;
 - 20) Naczelną Izbą Aptekarską;
 - 21) Naczelną Izbą Lekarską;
 - 22) Naczelną Izbą Pielęgniarek i Położnych;
 - 23) Krajową Izbą Diagnostów Laboratoryjnych;
 - 24) Ogólnopolskim Porozumieniem Związków Zawodowych;
 - 25) Ogólnopolską Izbą Gospodarczą POLMED;
 - 26) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
 - 27) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Pielęgniarek i Położnych;
 - 28) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
 - 29) Polską Konfederacją Pracodawców Prywatnych Lewiatan;
 - 30) Polską Izbą Handlu;
 - 31) Polską Izbą Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych

- POLFARMED;
- 32) Polską Izbą Zielarsko-Medyczną i Drogeryjną;
 - 33) Polskim Stowarzyszeniem Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych;
 - 34) Polskim Towarzystwem Medycyny Rodzinnej;
 - 35) Polskim Związkiem Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego;
 - 36) Polskim Związkiem Producentów Leków bez Recepty PASMI;
 - 37) Polsko-Niemiecką Izbą Przemysłowo-Handlową;
 - 38) Sekretariatem Ochrony Zdrowia Komisji Krajowej NSZZ „Solidarność”;
 - 39) Stowarzyszeniem Farmaceutów Szpitalnych;
 - 40) Stowarzyszeniem Importerów Równoległych Produktów Leczniczych;
 - 41) Stowarzyszeniem na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce;
 - 42) Stowarzyszeniem Magistrów i Techników Farmacji;
 - 43) Związkiem Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych „INFARMA”;
 - 44) Związkiem Pracodawców Branży Zoologicznej HOBBY FLORA ZOO;
 - 45) Związkiem Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych;
 - 46) Związkiem Pracodawców Ochrony Zdrowia „Wielkopolskie Porozumienie Zielonogórskie”;
 - 47) Związkiem Zawodowym Techników Farmaceutycznych R.P.;
 - 48) Związkiem Rzemiosła Polskiego.

Wyniki konsultacji zostaną omówione, w niniejszej ocenie, po ich zakończeniu.

Zgodnie z art. 5 ustawy z dnia 7 lipca 2005 r. o działalności lobbingskiej w procesie stanowienia prawa (Dz. U. Nr 169, poz. 1414, z późn. zm.), z chwilą przekazania niniejszego projektu do uzgodnień z członkami Rady Ministrów, zostanie on opublikowany w Biuletynie Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia oraz, zgodnie z uchwałą nr 49 Rady Ministrów z dnia 19 marca 2002 r. – Regulamin pracy Rady Ministrów (M.P. Nr 13, poz. 221, z późn. zm.), w Biuletynie Informacji Publicznej Rządowego Centrum Legislacji.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych, w tym na budżet państwa i budżety jednostek samorządu terytorialnego

Nie przewiduje się bezpośredniego wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na sektor finansów publicznych.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na proporcje i wielkość zatrudnienia.

5. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki, w tym na funkcjonowanie przedsiębiorstw

W związku z wprowadzeniem obowiązku przedkładania przez podmiot odpowiedzialny w procedurze dopuszczania produktu leczniczego do obrotu streszczenia opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych (zamiast pełnego opisu tego systemu), potrzeba dokonywania zmian w przedkładanym przez podmiot odpowiedzialny opisie systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych nie będzie jednoznaczna z koniecznością każdorazowego zgłoszenia tego faktu w procedurze zmiany rejestracyjnej (co miało miejsce dotychczas). Jest to korzystne ekonomicznie dla podmiotów odpowiedzialnych.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionalny

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie zmian legislacyjnych na sytuację i rozwój regionalny.

7. Wpływ regulacji na ochronę zdrowia i zmniejszenie ryzyka chorób

Nie przewiduje się bezpośredniego wpływu wejścia w życie przedmiotowego projektu na stan zdrowia społeczeństwa.

ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾

z dnia

**w sprawie sposobu i trybu przygotowania i uzgadniania komunikatów dotyczących
bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego**

Na podstawie art. 36s ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa szczegółowy sposób i tryb przygotowywania i uzgadniania treści komunikatów, o których mowa w art. 36o ust. 6 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”.

§ 2. Ilekroć w rozporządzeniu jest mowa o:

- 1) Prezesie Urzędu – rozumie się przez to Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych;
- 2) Urzędzie – rozumie się przez to Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

§ 3. Podmiot odpowiedzialny uzgadnia z Prezesem Urzędu treść, listę adresatów komunikatu oraz sposób jego upowszechnienia.

§ 4. Jeżeli informacja dotycząca kwestii mogącej mieć istotny wpływ na bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych, wymagająca szybkiego upowszechnienia, odnosi się do

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej — zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 listopada 2011 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 248, poz. 1495 i Nr 284, poz. 1672).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679, z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696, z 2012 r. poz. 1342 i poz. 1544 oraz z ... poz.....

kilku produktów leczniczych, podmiot odpowiedzialny zawiadamia o tym fakcie Prezesa Urzędu.

§ 5. 1. W przypadku, o którym mowa w § 4, Prezes Urzędu zawiadamia wszystkie podmioty odpowiedzialne, których dotyczy komunikat o terminie spotkania uzgodnieniowego lub innej formie ustalenia treści, liście adresatów komunikatu oraz sposobie jego upowszechnienia.

2. Podmiot odpowiedzialny wskazuje osobę uczestniczącą w czynnościach, o których mowa w ust. 1, zwaną dalej „reprezentantem podmiotu odpowiedzialnego”.

§ 6. Komunikat wraz z listą adresatów i informacją o sposobie upowszechnienia, podmiot odpowiedzialny lub – odpowiednio – reprezentant podmiotu odpowiedzialnego – przesyła Prezesowi Urzędu w formie pisemnej i elektronicznej w celu weryfikacji.

§ 7. Komunikat kierowany do ogółu społeczeństwa podlega publikacji na stronie internetowej Prezesa Urzędu.

§ 8. Jeżeli obszar wydania komunikatu obejmuje również terytoria innych państw członkowskich Unii Europejskiej, lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, a treść komunikatu przygotowuje osoba odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zatrudniona poza terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, podmiot odpowiedzialny lub – odpowiednio – reprezentant podmiotu odpowiedzialnego, przedstawiając tekst oryginalny komunikatu Prezesowi Urzędu, załącza również propozycję tłumaczenia komunikatu na język polski w celu jego weryfikacji.

§ 9. Prezes Urzędu, po dokonaniu weryfikacji komunikatu, przedstawia podmiotowi odpowiedzialnemu lub – odpowiednio reprezentantowi podmiotu odpowiedzialnego – drogą pisemną lub elektroniczną, stanowisko odnośnie wszystkich aspektów zaproponowanej treści komunikatu. W przypadku, o którym mowa w art. 36o ust. 7 ustawy odpowiedź uwzględnia również stanowisko Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

§ 10. Podmiot odpowiedzialny albo reprezentant podmiotu odpowiedzialnego rozsyłając komunikat do uzgodnionych adresatów, przekazuje Prezesowi Urzędu, a jeżeli dotyczy – również Głównemu Inspektorowi Farmaceutycznemu, komunikat w formie elektronicznej przeznaczony do publikacji na stronie internetowej Prezesa Urzędu.

§ 11. Podmiot odpowiedzialny lub reprezentant podmiotu odpowiedzialnego informuje Prezesa Urzędu, a jeżeli dotyczy – również Głównego Inspektora Farmaceutycznego o zakończeniu upowszechniania komunikatów.

§ 12. W przypadku, gdy komunikat dotyczy kilku produktów leczniczych lub grupy produktów leczniczych, podmioty odpowiedzialne uzgadniają między sobą, który z nich upowszechni komunikat i informują o tym fakcie Prezesa Urzędu.

§ 13. Jeżeli elementem realizacji decyzji Komisji Europejskiej jest wystosowanie przez podmiot bądź podmioty odpowiedzialne komunikatu, Prezes Urzędu wzywa ten podmiot bądź podmioty wymienione w decyzji do przedstawienia propozycji tłumaczenia na język polski treści tego komunikatu oraz propozycji jego upowszechnienia wraz z listą odbiorców.

§ 14. Prezes Urzędu dokonuje weryfikacji tłumaczenia i sprawdza, czy zaproponowane sposoby upowszechnienia komunikatu oraz zawarte w treści ewentualne propozycje działań są możliwe do realizacji w polskim systemie służby zdrowia oraz czy wymagają modyfikacji w szczególności ze względu na specyfikę organizacji służby zdrowia, koszty usług gwarantowanych, wykonywane w Polsce procedury lub testy diagnostyczne.

§ 15. Jeżeli w decyzji Komisji Europejskiej przedstawiono termin upowszechnienia komunikatu, Prezes Urzędu dokonuje oceny dokumentu w czasie pozwalającym na terminowe jego rozesłanie.

§ 16. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

MINISTER ZDROWIA

UZASADNIENIE

Przedmiotowy projekt stanowi wykonanie upoważnienia ustawowego zawartego w art. 36s ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą”.

Obowiązek wydawania komunikatów dotyczących istotnych kwestii bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych kierowanych do lekarzy i farmaceutów wynikał z obowiązującego dotychczas rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 r. w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (Dz. U. Nr 47, poz. 405, z późn. zm.). Przywołane rozporządzenie nie regulowało jednak szczegółowo procedury przygotowywania i uzgadniania treści przedmiotowych komunikatów oraz ich upowszechniania, również ogółowi społeczeństwa.

Z uwagi na fakt, iż na potrzeby transpozycji do polskiego porządku prawnego dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniającej – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 348 z 31.12.2010, str. 74) dotychczasowy art. 24 ustawy wymagał znacznego przeredagowania celem dedykowania jego treści wyłącznie produktom leczniczym weterynaryjnym (wszystkie kwestie dotyczące monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi zawarto w rozdziale 2a ustawy), konieczna była również zmiana umiejscowienia upoważnienia ustawowego do wydania niniejszego rozporządzenia w systematyce wewnętrznej ustawy.

Przedmiotowy projekt przewiduje sytuacje, gdy podmiot odpowiedzialny z uwagi na powzięcie informacji o istotnych zagrożeniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, inicjuje proces formułowania treści komunikatu oraz przekazania go docelowemu odbiorcy w uzgodnieniu z Prezesem Urzędu.

W przypadku, gdy powzięte niepokojące informacje dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii dotyczą produktów leczniczych, za wprowadzenie których odpowiada więcej niż jeden podmiot, albo grupy produktów leczniczych, Prezes Urzędu uzgadnia treść

komunikatu z wszystkimi spośród podmiotów odpowiedzialnych (bądź wyznaczonymi przez te podmioty reprezentantami).

Treść komunikatu kierowanego do określonej grupy społecznej lub ogółu społeczeństwa przekazywana jest najpierw osobom wykonującym zawód medyczny, celem zapoznania się tych osób z jego treścią przed pacjentem. Zakres informacji zawartych w komunikacie musi być tożsamy z informacjami, jakie będą przedmiotem komunikatu kierowanego do określonej grupy społecznej lub ogółu społeczeństwa, w tym sensie, że nie mogą być one węższe bądź sprzeczne z informacjami, jakie przekazane zostaną pacjentom.

Projekt określa również procedury tłumaczeń treści komunikatów wynikających ze stosownych decyzji Komisji Europejskiej.

Projekt nie zawiera przepisów technicznych w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039 i z 2004 r. Nr 65, poz. 597), nie podlega zatem procedurze notyfikacji.

Projekt nie jest sprzeczny z prawem Unii Europejskiej.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI (OSR)

1. Podmioty, na które oddziałuje projektowana regulacja

Zmiany wprowadzone przedmiotowym projektem będą dotyczyć – od strony nakładanych obowiązków, w tym kosztów – podmioty odpowiedzialne, oraz przede wszystkim Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zwanego dalej „Prezesem Urzędu”, jako organu koordynującego i przeprowadzającego proces informowania pacjentów o istotnych kwestiach dotyczących aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych.

Jako, że odbiorcami komunikatu będą osoby wykonujące zawód medyczny oraz pacjenci, projekt będzie wpływał na sytuację ogółu społeczeństwa

2. Konsultacje społeczne

Przedmiotowy projekt zostanie skonsultowany z uczelniami medycznymi, samorządami zawodów medycznych oraz innymi organizacjami zrzeszającymi osoby wykonujące zawody medyczne, organizacjami zrzeszającymi przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego, a także ze zrzeszeniami pacjentów, w tym z następującymi podmiotami:

- 1) Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 2) Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Toruniu – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 3) Uniwersytetem Medycznym w Gdańsku – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 4) Śląskim Uniwersytetem Medycznym w Katowicach – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 5) Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 6) Uniwersytetem Medycznym w Łodzi – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 7) Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 8) Warszawskim Uniwersytetem Medycznym – Wydziałem Farmaceutycznym;
- 9) Business Centre Club;

- 10) Federacją Pacjentów Polskich;
- 11) Federacją Związków Zawodowych Pracowników Ochrony Zdrowia i Pomocy Społecznej;
- 12) Federacją „Porozumienie Zielonogórskie”;
- 13) Forum Związków Zawodowych;
- 14) Izbą Gospodarczą „Farmacja Polska”;
- 15) Izbą Gospodarczą „Apteka Polska”;
- 16) Krajową Izbą Lekarsko-Weterynaryjną;
- 17) Krajowym Sekretariatem Ochrony Zdrowia NSZZ „Solidarność 80”;
- 18) Krajowym Związkiem Zawodowym Pracowników Medycznych Laboratoriów Diagnostycznych;
- 19) Pracodawcami RP;
- 20) Naczelną Izbą Aptekarską;
- 21) Naczelną Izbą Lekarską;
- 22) Naczelną Izbą Pielęgniarek i Położnych;
- 23) Krajową Izbą Diagnostów Laboratoryjnych;
- 24) Ogólnopolskim Porozumieniem Związków Zawodowych;
- 25) Ogólnopolską Izbą Gospodarczą POLMED;
- 26) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
- 27) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Pielęgniarek i Położnych;
- 28) Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy;
- 29) Polską Konfederacją Pracodawców Prywatnych Lewiatan;
- 30) Polską Izbą Handlu;
- 31) Polską Izbą Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych POLFARMED;
- 32) Polską Izbą Zielarsko-Medyczną i Drogerijną;
- 33) Polskim Stowarzyszeniem Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych;
- 34) Polskim Towarzystwem Medycyny Rodzinnej;
- 35) Polskim Związkiem Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego;
- 36) Polskim Związkiem Producentów Leków bez Recepty PASMI;
- 37) Polsko-Niemiecką Izbą Przemysłowo-Handlową;
- 38) Sekretariatem Ochrony Zdrowia Komisji Krajowej NSZZ „Solidarność”;

- 39) Stowarzyszeniem Farmaceutów Szpitalnych;
- 40) Stowarzyszeniem Importerów Równoległych Produktów Leczniczych;
- 41) Stowarzyszeniem na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce;
- 42) Stowarzyszeniem Magistrów i Techników Farmacji;
- 43) Związkiem Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych „INFARMA”;
- 44) Związkiem Pracodawców Branży Zoologicznej HOBBY FLORA ZOO;
- 45) Związkiem Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych;
- 46) Związkiem Pracodawców Ochrony Zdrowia „Wielkopolskie Porozumienie Zielonogórskie”;
- 47) Związkiem Zawodowym Techników Farmaceutycznych R.P.;
- 48) Związkiem Rzemiosła Polskiego.

Wyniki konsultacji zostaną omówione, w niniejszej ocenie, po ich zakończeniu.

Zgodnie z art. 5 ustawy z dnia 7 lipca 2005 r. o działalności lobbingsowej w procesie stanowienia prawa (Dz. U. Nr 169, poz. 1414, z późn. zm.), z chwilą przekazania niniejszego projektu do uzgodnień z członkami Rady Ministrów, zostanie on opublikowany w Biuletynie Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia oraz, zgodnie z uchwałą nr 49 Rady Ministrów z dnia 19 marca 2002 r. – Regulamin pracy Rady Ministrów (M.P. Nr 13, poz. 221, z późn. zm.), w Biuletynie Informacji Publicznej Rządowego Centrum Legislacji.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych, w tym na budżet państwa i budżety jednostek samorządu terytorialnego

Nie przewiduje się bezpośredniego wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na sektor finansów publicznych w tym budżet państwa i budżety jednostek samorządu terytorialnego.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na proporcje i wielkość zatrudnienia.

5. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki, w tym na funkcjonowanie przedsiębiorstw

Projektowana regulacja implikuje dodatkowe obowiązki podmiotów odpowiedzialnych w przypadkach powzięcia przez te podmioty, lub bezpośrednio przez Prezesa Urzędu,

informacji mogących uzasadniać powzięcie inicjatywy w przedmiocie wystosowania odpowiedniego komunikatu do ogółu społeczeństwa lub określonych jego grup.

Obowiązki te sprowadzać się mogą do uczestnictwa w procesie przygotowywania i uzgadniania treści komunikatów, w tym po wyznaczeniu przedstawiciela przez podmiot/podmioty odpowiedzialne oraz partycypacji w związanych z tym kosztach.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionalny

Nie przewiduje się wpływu zaproponowanych w projekcie regulacji na sytuację i rozwój regionalny.

7. Wpływ regulacji na ochronę zdrowia i zmniejszenie ryzyka chorób

Projekt może mieć istotny wpływ na bezpieczeństwo zdrowotne Polaków ze względu na ustanowienie instrumentu niezwłocznego informowania pacjentów o zagrożeniach płynących z leczenia w określonych, nagłych przypadkach.