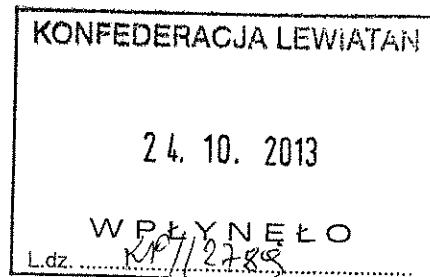




PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobnów Medycznych i Produktów Biobójczych



p. C. Skolceński

Warszawa, dnia 2013 -10- 1 0

p. S. Ziębert

UR.DP.PPR.024.....2013.MW

p. J. Sejnemli + K KADDA

Według rozdzielnika

+ do p. KAWARCZYK

Działając na podstawie § 12 ust. 4 i 5 uchwały Rady Ministrów z dnia 19 marca 2002 r. – Regulamin pracy Rady Ministrów (M.P. Nr 13, poz. 221, z późn. zm.), w związku z upoważnieniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2013 r., znak: MZ-BGP-013-10400-5/KSZ/13, do opracowania i uzgadniania treści projektu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie szczegółowego sposobu przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, stanowiącego realizację upoważnienia ustawowego zawartego w art. 10 ust. 7 ustawy dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), przekazuję w załączeniu ww. projekt rozporządzenia z prośbą o zgłoszenie ewentualnych uwag w terminie do dnia 2013-10-12

Ponadto zwracam się również z prośbą o przesłanie ewentualnych uwag drogą elektroniczną na adres: dorota.kedzinska@urpl.gov.pl.

Niezgłoszenie uwag w ww. terminie traktowane będzie jako akceptacja projektu.

PREZES
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobnów Medycznych i Produktów Biobójczych

Grzegorz Górszak

Otrzymują:

- 1) Uniwersytet Medyczny w Białymstoku – Wydział Farmaceutyczny;
- 2) Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy – Wydział Farmaceutyczny;
- 3) Uniwersytet Medyczny w Gdańsku – Wydział Farmaceutyczny;
- 4) Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach – Wydział Farmaceutyczny;
- 5) Collegium Medicum – Uniwersytet Jagielloński – Wydział Farmaceutyczny;

- 6) Uniwersytet Medyczny w Łodzi – Wydział Farmaceutyczny;
- 7) Uniwersytet Medyczny w Poznaniu – Wydział Farmaceutyczny;
- 8) Warszawski Uniwersytet Medyczny – Wydział Farmaceutyczny;
- 9) Business Centre Club;
- 10) Federacja Pacjentów Polskich;
- 11) Federacja Związków Zawodowych Pracowników Ochrony Zdrowia i Pomocy Społecznej;
- 12) Federacja Związków Pracodawców Ochrony Zdrowia „Porozumienie Zielonogórskie”;
- 13) Izba Gospodarcza „Farmacja Polska”;
- 14) Izba Gospodarcza „Apteka Polska”;
- 15) Pracodawcy Rzeczypospolitej Polskiej;
- 16) Krajowa Izba Lekarsko-Weterynaryjna;
- 17) Krajowy Sekretariat Ochrony Zdrowia NSZZ „Solidarność 80”;
- 18) Krajowy Związek Zawodowy Pracowników Medycznych Laboratoriów Diagnostycznych;
- 19) Naczelna Izba Aptekarska;
- 20) Naczelna Izba Lekarska;
- 21) Naczelna Izba Pielęgniarek i Położnych;
- 22) Ogólnopolskie Porozumienie Związków Zawodowych;
- 23) Ogólnopolska Izba Gospodarcza POLMED;
- 24) Ogólnopolski Związek Zawodowy Lekarzy;
- 25) Ogólnopolski Związek Zawodowy Pielęgniarek i Położnych;
- 26) Polska Konfederacja Pracodawców Prywatnych „Lewiatan”;
- 27) Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych POLFARMED;
- 28) Polska Izba Zielarsko-Medyczna i Drogeryjna;
- 29) Polskie Stowarzyszenie Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych;
- 30) Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej;
- 31) Polski Związek Producentów Leków bez Recepty PASMI;
- 32) Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego;
- 33) Polsko – Niemiecka Izba Przemysłowo – Handlowa;
- 34) Sekretariat Ochrony Zdrowia Komisji Krajowej NSZZ „Solidarność”;
- 35) Stowarzyszenie Farmaceutów Szpitalnych;
- 36) Stowarzyszenie Importerów Równoległych Produktów Leczniczych;
- 37) Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce;
- 38) Stowarzyszenie Magistrów i Techników Farmacji;
- 39) Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych „INFARMA”;
- 40) Związek Pracodawców Branży Zoologicznej HOBBY FLORA ZOO;
- 41) Związek Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych;
- 42) Związek Zawodowy Techników Farmaceutycznych R.P.;
- 43) Związek Rzemiosła Polskiego.

Do wiadomości:

1. Pan Bartosz Arłukowicz – Minister Zdrowia
2. Pan Sławomir Neumann – Sekretarz Stanu
3. Pan Cezary Rzemek – Podsekretarz Stanu
4. Pan Igor Radziewicz – Winnicki – Podsekretarz Stanu
5. Pan Aleksander Sopiński – Podsekretarz Stanu
6. Pan Krzysztof Chlebuz – Podsekretarz Stanu
7. Pan Marcin Antoniak – Dyrektor Generalny

Projekt z dnia 26.09.2013 r.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia2013 r.

**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 formie 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.

§ 5. 1. W przypadku tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych dokumentację składa

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 1544 oraz z 2013 r. poz.

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. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia³⁾.

MINISTER ZDROWIA

³⁾ Niniejsze rozporządzenie było poprzedzone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2010 r. w sprawie sposobu przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 82, poz. 538), które traci moc z dniem ... na podstawie art. 17 w zw. z art. 1 pkt 9 ustawy z dnia 27 września 2013 r. o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. ...).

ZASTĘPCA DYREKTORA
Departamentu Prawnego

Anna Budziszewska-Makulska

DYREKTOR
Departamentu Prawnego

Władysław Puzoń
radca prawny

17.10.2013

Załączniki do rozporządzenia

Ministra Zdrowia z dnia 2013 r. (poz. ...)

Załącznik nr 1

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. Eksperti 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 odnosząca się do danych chemicznych i farmaceutycznych, łącznie z danymi dla produktów biologicznych/bioteknologicznych.

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 Dokumentcie 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, zwanej dalej „ustawą”, 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 przeglądy/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, 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 (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), 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, wniosek odnoszący się do odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego zgodnie z art. 15 ust. 1 ustawy, wniosek odnoszący się do produktu niespełniającego wymagań dla odpowiednika produktu leczniczego referencyjnego zgodnie z art. 15 ust 4 ustawy lub wniosek odnoszący się do podobnego biologicznego produktu leczniczego zgodnie z art. 15 ust. 5 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 (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 (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

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 państwa referencyjnego/Europejskiej Agencji Leków.

1.5. Szczegółowe wymagania dla różnego rodzaju wniosków

1.5.3. (Przedłużony) okres wyłączności danych w rozumieniu art. 23a ust. 3 ustawy

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 I do rozporządzenia 1234/2008/WE oraz w przepisach wydanych na podstawie art. 31 ust. 2 pkt 3 ustawy

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 czasopiśmie 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 I do rozporządzenia 1234/2008/WE oraz w przepisach wydanych na podstawie art. 31 ust. 2 pkt 3 ustawy, 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 dostarczyły 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 przedłużeniu 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 (otwarta) 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 Europejskiej Agencji Leków (*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 przeźuwaczy 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	–	
1.5.2.	Informacje dotyczące wniosków dla produktów będących odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych, wniosków zgodnie z art. 15 ust 1 i 2 ustawy lub dotyczące podobnych biologicznych produktów	–	

	leczniczych zgodnie z art. 15 ust. 7 ustawy (Przedłużony) okres wyłączności danych w rozumieniu art. 23a ust. 3 ustawy		
1.5.3.			
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 toksykologicznej i farmakologicznej	I.C.2
2.5.	Przegląd kliniczny	Sprawozdanie eksperta dotyczące dokumentacji klinicznej	I.C.3
2.6.	Streszczenie danych nieklinicznych	Załączniki do toksykologicznego i	I.C.2

		farmakologicznego sprawozdania eksperta	
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. Próbka 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
 - 1.5.2. Informacje dotyczące wniosków dla produktów będących odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych, dotyczące wniosków zgodnie z art. 15 ust. 1 i 2 ustawy lub dotyczące podobnych biologicznych produktów leczniczych zgodnie z art. 15 ust. 7 ustawy
 - 1.5.3. (Przedłużony) okres wyłączności danych w rozumieniu art. 23a ust. 3 ustawy
 - 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/Europejskiej Agencji Leków,

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. Próbka 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
 - 1.5.2. Informacje dotyczące wniosków dla produktów będących odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych, dotyczące wniosków zgodnie z art. 15 ust. 1 i 2 ustawy lub dotyczące podobnych biologicznych produktów leczniczych zgodnie z art. 15 ust. 7 ustawy
 - 1.5.3. (Przedłużony) okres wyłączności danych w rozumieniu art. 23a ust. 3 ustawy
 - 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. Tabelaryczny 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 (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 Europejska Agencja Leków 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 Europejskiej Agencji Leków) z wykorzystaniem elektronicznych wzorców druków informacyjnych zamieszczonych na stronie Europejskiej Agencji Leków:

<http://www.ema.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 Europejskiej Agencji Leków 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. 10 ust. 2 pkt 12 ustawy (art. 8 dyrektywy 2001/83/WE) 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. 10 ust. 2 pkt 12 ustawy (art. 59 ust. 3 i art. 61 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE) 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/Europejskiej Agencji Leków.

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

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. 26 ust. 1a ustawy (art. 56a dyrektywy 2001/83/WE) 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. 10 ust. 2 pkt 4 ustawy (art. 12 dyrektywy 2001/83/WE) eksperci muszą sporządzić szczegółowe raporty na temat dokumentacji wchodzącej w skład modułów 3, 4 i 5.

Ponadto art. 10 ust. 2 pkt 9 ustawy (art. 12 ust. 1 i część 1.4. załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE) 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. 10 ust. 2 pkt 9 ustawy (art. 12 oraz w załączniku I, część I 1.4 do dyrektywy 2001/83/WE).

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. 10 ust. 2 pkt 9 ustawy (art. 12 oraz w załączniku I, część I 1.4 dyrektywy 2001/83/WE).

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

Zgodnie z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE załączono zwięzłą 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. 10 ust. 2 pkt 9 ustawy (art. 12 oraz w załączniku I, część I 1.4 dyrektywy 2001/83/WE).

BADANIA KLINICZNE	
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.

1.5. 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.
W przypadku wniosków przygotowanych w oparciu o art. 16 ust. 1 i 2 ustawy (art. 10a dyrektywy 2001/83/WE) oraz 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. 1 i 2 ustawy, lub podobnych biologicznych produktów leczniczych zgodnie z art. 15 ust. 7 ustawy.
W przypadku wniosków składanych na podstawie art. 15 ust. 1 i 2, 12 lub 7 ustawy (art. 10 ust. 1, 3 lub 4 dyrektywy 2001/83/WE) 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 na podstawie art. 15 ust. 1 i 2 ustawy (art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE)
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. 12 ustawy (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. 7 ustawy (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 końcowego	Miejsce zwolnienia serii w EOG	Badanie numer – krótki opis rodzaju badania np. PK, PD, skuteczność kliniczna itd.	Uwagi

1.5.3. (Przedłużony) Okres wyłączności danych w rozumieniu art. 23a ust. 3 ustawy

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

Według art. 23a ust. 3 ustawy (art. 74 lit. a dyrektywy 2001/83/WE) 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. 23a ust. 3 ustawy (art. 74 lit. a dyrektywy 2001/83/WE).

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:

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

1.5.4. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach

Zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 oraz art. 23b ustawy (art. 22 dyrektywy 2001/83/WE) 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 Europejskiej Agencji Leków:

(<http://www.ema.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. 10. ust. 1 pkt 4 i ust. 2 pkt 3 ustawy (art. 8 lit. ca oraz g dyrektywy 2001/83/WE) 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 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, z późn. zm.).

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

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 (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady i w dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz. U. UE L 159 z 20.06.2012, str. 5).

1.9. Informacje dotyczące badań klinicznych

Zgodnie z art. 10 ust. 2 pkt 7 ustawy (art. 81b dyrektywy 2001/83/WE) należy przedstawić oświadczenie stwierdzające, że badania kliniczne przeprowadzone poza terytorium Europejskiego Obszaru Gospodarczego spełniają wymogi etyczne rozdziału 2a ustawy (dyrektywy 2001/20/WE), jeżeli dotyczy.

Oświadczenie to powinno stwierdzać, iż badania kliniczne przeprowadzone poza terytorium Europejskiego Obszaru Gospodarczego spełniają wymogi etyczne określone w przepisach rozdziału 2a ustawy (dyrektywy 2001/20/WE) 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:

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 Europejską Agencję Leków w sprawie odstąpienia od badań dla określonego produktu lub
- kopię decyzji wydanej przez Europejską Agencję Leków 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 Europejskiej Agencji Leków (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 i 2, 7, 12 i art. 16 ust. 1, 2 oraz art. 17 ust. 2, art. 20a i art. 21 ustawy (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 pochyłą 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 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 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 bezpośrednie 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 Dokumencie 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

- lecniczym, 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 zależała 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 uwzględnić 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 leczniczego 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 zwięzłe 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 odmiennie 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 tabeli 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. Tabele i ryciny streszczenia 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 metodyce 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 zwięzłe 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 zwięzłe 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 ₁ (nM)	X ₂ K ₂ (nM)	X ₃ K ₁ (nM)	X ₃ K ₂ (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 ±

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 ₀₋₁ (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 zebranych 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 ± 7,4	5,5 ± 0,7	93,6 ± 6,9
8,8 p.o.	89,4 ± 4,7	6,9 ± 1,4	95,3 ± 3,4

Wydalanie oznaczano w ciągu 168 h po podaniu.

Wartości podano jako średnia ± 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 [¹⁴C]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 [¹⁴C]X [poz. piśm.]

Dawka (mg/kg)/ droga podania	Procent podanej dawki			Całkowita
	Mocz	Kał	Żółć	
1,75 i.v.	61,3 ± 9,3	30,3 ± 4,1	–	95,2 ± 5,0
1,75 p.o.	57,4 ± 3,8	37,0 ± 3,4	–	95,2 ± 1,5
2 p.o.	72,3 ± 0,8	26,9 ± 1,9	–	99,5 ± 1,1
20 p.o.	23,5 ± 6,3	0,5 ± 0,2	76,0 ± 5,9	100 ± 0,8
220 p.o.	67,1 ± 9,0	24,8 ± 5,0	–	93,3 ± 6,8

Wydalanie oznaczano w ciągu 168 h, u szczurów Wistar: wartości podano jako średnie ± 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 dobowa 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 (%)
Gruźlak (tylko)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Gruźlak* Rozrost	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Całkowite*	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)

* Gruźlak 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	Dawk ³ (mg/kg)	Płeć, Ilość /grupa	Istożne sprostżenia	Zgodność Z GLP	Nr badania ⁽¹⁾

- (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 form ⁽³⁾ część
Wchłanianie ⁽²⁾					
Dystrybucja					

(2)	Na przykład HPLC, LSC z zastosowaniem związku znakowanego węglem ¹⁴ C.
(3)	Na przykład tekst zawierający podsumowanie wyników, różnice gatunkowe i wynikające z badanej płci, zależność od dawek lub specjalny komentarz.
(4)	Jedną kolumną 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}
	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Vehiculum/postać:									
Sposób podawania:									
Dawka (mg/kg):									
Związek oznaczany:									
Metoda oznaczania:									
Czas (h):									
Stężenie/ilość (% dawki):									
Samica ^(a) :									
Piód ^(b) :									
Informacje dodatkowe:									

Przenikanie do mleka

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: _____

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 formacie ułatwiającym porównanie danych pomiędzy gatunkami z uzyskanymi u człowieka.

2.6.7.4. Toksykologia	Substancja czynna	Związek badany ⁽¹⁾ :
-----------------------	-------------------	---------------------------------

Spożycie wody (l)	(6)			
Objawy kliniczne				
Oftalmoskopia				
Elektrokardiografia				

(6) – brak istotnych spozyczeń

+ 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	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 liczbową 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 powstanie 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 sprostżenia. Należy przedstawić dane z końca okresu dawkowania; jeżeli we wcześniejszych okresach dokonano istotnych sprostżeń, 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:	Umiejscowienie w CTD: tom część
Układ metabolizujący:	Liczba badanych komórek/ kolonii:	Zgodność z GLP:
Vehiculum: dla związku badanego:	dla kontroli pozytywnej:	Data badania:
Warunki 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:	Umiejscowienie w CTD: tom część
Wiek:	Sposób podawania:	Zgodność z GLP:
Komórki badane:	Vehiculum/postać:	Data podawania:
Liczba badanych komórek/zwierzę:		
Cechy szczególne badania:		
Działania toksyczne/cytotoksyczne:		
Działania genotoksyczne:		
Potwierzenie 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:		Vehicle/um/Postać:	
		Grupy kontrolne:	Zgodność z GLP:
Uzasadnienie wyboru największej dawki: ⁽³⁾			
Cechy szczególne badania:			

Dawka dobową (mg/kg)	0 (kontrola)			
Płeć	ME	ME	ME	ME
Toksykokinetyka: AUC (h ⁽⁴⁾)				
Liczba zwierząt				
Na początku badania				
Padle/Usmiercone ze względu etycznych				
Usmiercone 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 dobowa (mg/kg)	Q (kontrola) Q (kontrola)									
Liczba zwierząt	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Liczba zwierząt ze zmianami nowotworowymi: ⁽⁷⁾										
Istotne spostrzeżenia:										
Patologia stwierdzona makroskopowo										
Histopatologia – zmiany nowotworowe										
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, C_{ss} 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 Tokyczny 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).

2.6.7.12 ⁽¹⁾	Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa – płodność i wczesny rozwój zarodkowy do implantacji ⁽²⁾	Tytuł sprawozdania:	Związek badany ⁽²⁾ :
Model według ICH 4.1.1? ² :		Okres podawania: M:	Nr badania
Gatunek/szczep:		Dzień kojarzenia: ⁽³⁾ F:	Umiejscowienie w CTD: tom część
Wiek na początku badania:		Dzień cesarskiego cięcia:	
Data podania pierwszej dawki:		Sposób podawania:	Zgodność z GLP:
Szczególne cechy badania:		Vehiculum/Postać:	
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych:			
F ₀ samce:			
F ₀ samice:			
F ₁ mioty:			
Dawka dobową (mg/kg)	0 (kontrola)		
Samce Toksykokinetyka: AUC (h ⁽⁴⁾):			
Liczba zwierząt:			
Liczba padnięć/śmiercionych ze względów etycznych:			
Observacje kliniczne:			
Wyniki sekcji:			
Masa ciała (%): ^a :			
Spożycie paszy (%): ^a :			
Średnia liczba dni przed kojarzeniem:			
Liczba samców kojarzonych:			

Liczba płodnych samic⁽⁶⁾:

⁽⁶⁾ -- brak istotnych spostrzeżeń.

+ łagodnie ++ średnie +++ znaczne

⁽⁷⁾ -- 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).

2.6.7.12⁽⁷⁾ Toksyczny wpływ na reprodukcję rozwój potomstwa

Nr badania

(cd.)

Dawka dobowa (mg/kg)

0 (kontrola)

Samice Toksykokinetyka: AUC (0⁽⁶⁾) Liczba zwierząt:

Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych:

Obserwacje kliniczne:

Wyniki sekcji:

Masa ciała przed kojarzeniem (%)^a:

Masa ciała ciężarnych (%)^a:

Spożycie paszy przed kojarzeniem (%)^a

Spożycie paszy przez ciężarne (%)^a:

Średnia liczba cykli rujowych/14 dni:

Średnia liczba dni przed kojarzeniem:

Liczba samic z nasieniem w pochwie:

Liczba ciężarnych samic:

Liczba poronień łącznie z ilością całkowitych resorpcji miotów:

Średnia liczba ciałek żółtych:

Średnia liczba implantacji:

Średni % strat przedimplantacyjnych:

Średnia liczba żywych zarodków:

Średnia liczba resorpcji:

Liczba martwych zarodków:

Średni % strat poimplantacyjnych:

e) – brak istotnych spostrzeżeń.

+ łagodne

++ średnie

+++ znaczne

*) – 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 ⁽⁶⁾	Tytuł sprawozdania:	Związek badany ⁽⁷⁾ :
Model według ICH 4.1.3.?		Okres podawania:	Nr badania
Gatunek/szczep:		Dzień kojarzenia: ⁽⁸⁾	Umiejscowienie w CTD: tom część
Wiek na początku badania:		Dzień cesarskiego cięcia:	
Data podania pierwszej dawki:		Sposób podawania:	Zgodność z GLP:
Szczególne cechy badania:		Vehicle/umiejętność:	
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych:			
F ₀ samice:			
F ₁ mioty:			

Dawka dobową (mg/kg)

0 (kontrola)

Samice/Matki:

Toksykokinetyka: AUC (4)

Liczba ciężarnych samic

Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych (5)	
Liczba poronień łącznie z liczbą całkowitych resorpcji miotów	
Observacje kliniczne:	
Wyniki sekcji	
Masa ciała (%) ^a	
Spożycie paszy (%) ^a	
Średnia liczba ciałek żółtych	
Średnia liczba implantacji	
Średni % strat przedimplantacyjnych	

^(b) – brak istotnych spostrzeżeń.

^(c) – p < 0,05 ** – p < 0,01

G – dzień ciąży

+++ znaczne

++ średnie

+ łagodne

^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 ² :		Okres podawania:	Nr badania
Gatunek/szczep:		Dzień kojarzenia: ⁽⁸⁾	
Wiek na początku badania:		Sposób podawania:	Umiejscowienie w CTD: tom część
Data podania pierwszej dawki:		Vehicleum/postać:	
Szczególne cechy badania:		Mioty zbiorcze/indywidualne:	Zgodność z GLP:
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych:			
F ₀ samice:			
F ₁ samce:			
F ₁ samice:			

Dawka dobową (mg/kg)	0 (kontrola)
F ₀ samice:	Toksykokinetyka: AUC () (4)

Liczba ciężarnych samic

Liczba padnięć/umiernionych ze względu na etyczne:

Liczba poronień łącznie z liczbą całkowitych resorpcji miotów:

<p>Obserwacje kliniczne:</p> <p>Wyniki sekcji:</p> <p>Masa ciała w ciąży (%)^a:</p> <p>Masa ciała w okresie laktacji (%)^a:</p> <p>Spożycie paszy w ciąży (%)^a:</p> <p>Spożycie paszy w okresie laktacji (%)^a:</p> <p>Średni okres trwania ciąży (dni):</p> <p>Nieprawidłowy poród:</p>	(6)
---	-----

(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⁽⁷⁾	Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	Nr badania (cd.)
-------------------------------	--	-------------------------

Dawka dobową (mg/kg)	0 (kontrola)
<p>F₁ mioty: (przed odsadzeniem)</p>	<p>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 srań miotów: Zmiana masy ciała noworodków^a (g): Stosunek płci noworodków: Obserwacje kliniczne u noworodków: Wyniki sekcji noworodków:</p>

F ₁ samce: (po odsadzeniu)	Liczba badanych samic/miót: Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych: Obserwacje kliniczne: Wyniki sekcji: Zmiana masy ciała ^a (g): Spożycie paszy (%): Odwiedzenie napletka: Funkcje czuciowe: Aktywność ruchowa: Uczenie się i zapamiętywanie: Średnia liczba dni przed kojarzeniem: Liczba samic kojarzonych: Liczba samic płodnych:	
--	---	--

(e) – brak dodatkowych obserwacji. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

(f)* – 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⁾	Toksykczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	Nr badania (cd.)
------------------------	--	------------------

Dawka dobową (mg/kg)	Liczba badanych samic: Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych:
----------------------	--

F₁ samice:

(po odsadzeniu)

0 (kontrola)

Observacje kliniczne:

	<p>Wyniki sekcji:</p> <p>Zmiana masy ciała przed kojarzeniem^a (g):</p> <p>Zmiana masy ciała w ciąży (g) :</p> <p>Spożycie paszy przed kojarzeniem (%)^b:</p> <p>Spożycie paszy w ciąży (%)^a:</p> <p>Średni wiek drożności pochwy (dni):</p> <p>Funkcje czuciowe:</p> <p>Aktywność ruchowa:</p> <p>Uczenie się i zapamiętywanie:</p> <p>Średnia liczba dni przed kojarzeniem:</p> <p>Liczba samic z nasieniem w pochwie:</p> <p>Średnia liczba ciężarnych samic:</p> <p>Średnia liczba ciałek żółtych:</p> <p>Średnia liczba implantacji:</p> <p>Średni % strat przedimplantacyjnych:</p>	
<p>F₂ mioty:</p>	<p>Średnia liczba żywych zarodków/miot:</p> <p>Średnia liczba resorpcji:</p> <p>Liczba miotów z martwymi zarodkami:</p> <p>Liczba martwych zarodków:</p> <p>Średni % strat poimplantacyjnych:</p> <p>Masa ciała płodów (g):</p> <p>Stosunek płci płodów:</p> <p>Wady rozwojowe płodu:</p>	

(6) – brak istotnych spostrzeżeń.

+ łagodnie

++ 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 (f) Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa		Nr badania (cd.)
Dawka dobową (mg/kg)		0 (kontrola)
F, samice: (po odsadzeniu)	Liczba badanych samic: Liczba padnięć/śmiercionych ze względów etycznych: Observacje 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:	Uwagi: 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: Przeżyście pourodzeniowe do 4. dnia: Przeżyście pourodzeniowe do odsadzenia: Zmiana masy ciała noworodków ^a (g): Stosunek płci noworodków: Obserwacje kliniczne noworodków: Wyniki sekcji noworodków:	
-----------------------	--	--

(6) – brak istotnych spopstrzeżeń.

(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. Inna skala, jeżeli właściwa.

(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)	Piec 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 ⁽²⁾ :
-----------	--	---------------------------------

Gatunek/szczep	Sposób podawania	Okres podawania	Dawki (mg/kg)	Piec 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
Farmakodynamika związana ze wskazaniami					tom część
Działanie przeciwwirusowe przeciwko VZV	Embryonalne 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	Embryonalne fibroblasty płuca ludzkiego	In vitro	Sponsor Inc.	95406	1
Działanie przeciwwirusowe przeciwko CMV	Embryonalne 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 SW	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 układy badane	Gatunek/szczep	Sposób podawania	Dawkę ¹ 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). Brak działania 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). Nie wpływa na czas pasażu żołądkowo-jelitowego (posilek z węglem drzewnym), średnicę żrenic, czas krzepnięcia krwi lub objętość moczu.	Nie	92205
Układ sercowo-naczyniowy	Psy mieszane	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 dawce 30 mg/kg. Nie wykazuje wpływu na pojemność minutową serca, pojemność wyrzutową serca oraz całkowity opór obwodowy.	Tak	92210

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	Miały	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	Miały, 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
Wydalanie					
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
Farmakokinetyczne interakcje produktu leczniczego					
Interakcje z AZT ^a	Szczury	Sonda	Sponsor Inc.	94051	1

^a – sprawozdanie zawiera deklarację zgodności z GLP.

Przykład

2.6.5.3. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu jednorazowym	Związek badany: Kunitol sodowy
	Umiejscowienie w CTD: tom 1 część
	Nr badania: 95104

Gatunek	Mysz	Szczur	Pies	Małpa	Człowiek
Piec (WF)/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	Sonda	Sonda	Kapsułka	Sonda	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)	(1-2)	(24-120)

Informacje dodatkowe:

Pojedyncza doustna dawka u myszy, szczurów, psów i maip była dobrze wchłaniana.

W badaniu oznaczano stężenie związku w żyłę wrotnej oraz w żyłę głównej dolnej; 30 min. po podaniu dawki szczyrom stężenie związku było okolo 15 razy większe w krążeniu wrotnym w porównaniu do krążenia ogólnego. Wynik ten wskazuje na znaczny metabolizm lub wydzielenie związku z żółcią u szczura.

^a - Całkowita radioaktywność, ¹⁴C

Przykład

2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach	Format A
	Związek badany: Kuritol sodowy
	Umiejscowienie w CTD: tom 21 część
Nr badania: 95207	

Gatunek: Szczur

Piec (M/F)/liczba zwierząt: 3M/każdy przedział czasowy

Warunki podania (na czczo/po karmieniu): na czczo

Vehicleum/postać: woda/roztwór

Sposób podawania: sonda
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)							t _{1/2}
	0,25	0,5	2	6	24	96	192	
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

2.6.5.5.	Format B (alternatywny)
	Związek badany: Kuritol sodowy
	Umiejscowienie w CTD: tom 21 część
	Nr badania: 95207

Gatunek: Szczur	
Piec (MIF)/ 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 niezmienny ($\mu\text{g/ml}$)/HPLC	
Czas pobrania prób: 10 min, 1; 4; 8; 24; 48; 96 i 168h	

Tkanka/narządy	C_{1h}		Ostatni przedział czasowy			$t_{1/2}$
	stęż.	T/O ¹⁾	Stęż.	T/O ¹⁾	czas	
Serce	1,4	0,08	0,44	22	48	37,3
Wątroba	4,5	6	1,85	92,5	48	51,7
Nerki	2,8	0,20	1,07	53,5	48	36,3
Sledziona	6,5	8,6	3,5	175	48	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 badania, warunki badania i metoda: Osocze, ultrasonowanie	

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		
Przechodzenie przez łożysko		Umiejscowienie w CTD: tom 22 część		
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: sonda				
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
Łożyisko	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					
		1	2	4	6	8	24
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 oznaczany: całkowita radioaktywność, ¹⁴ C							
Metoda oznaczania: LSC							
Czas (h)							
Stężenie:							
Mleko		0,6	0,8	1,0	1,1	1,3	0,4
Osocze		1,5	1,4	1,2	0,8	0,6	0,1
Mleko/osocze		0,40	0,57	0,83	1,4	2,2	4,0
Noworodki							
Informacje dodatkowe:							

Przykład

2.6.5.9.	Farmakokinetyka: Metabolizm in vivo	Związek badany: Kuritol sodowy
----------	-------------------------------------	--------------------------------

Płeć (M/F)/liczba zwierząt:

Szczury: 4 M

Psy: 3F

Ludzie: 8 M

Warunki podania (na czczo/po karmieniu): po karmieniu

Vehicle/um/postać:

Szczury: woda/roztwór

Psy: kapsułki

Ludzie: tabletki 75 mg

Sposób podawania:

Szczury: sondą*

Psy: kapsułki doustne*

Ludzie: tabletki doustne

Dawka (mg/kg):

Szczury: 5 mg/kg

Psy: 5 mg/kg

Ludzie: 75 mg

Izotop promieniotwórczy: ¹⁴C

Aktywność właściwa: 2 x 10⁵ Bq/mg

Gatunek	Próba	Czas pobrania próby lub okres czasu	% dawki w próbie	% związku w próbie			Umiejscowienie w CTD		
				Związek macierzysty	M1	M2	Nr badania	tom	część
Szczyry	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 doustne w celu pobrania żółci

n.w. - Nie wykryto

Przykład

2.6.5.13.	Farmakokinetyka: Wydalanie	Związek badany: Kuritol sodowy
-----------	----------------------------	--------------------------------

Gatunek:	Szczur	Szczur	Pies	Pies
Plec (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	Kapsulka	Roztwór
	Woda	Sól fizjologiczna		Sól fizjologiczna
Sposób podawania:	Doustnie	Dożylnie	Doustnie	Dożylnie
Dawka (mg/kg):	10	5	10	5
Związek oznaczony:	TRA ^a	TRA ^a	TRA ^a	TRA ^a
Metoda oznaczania:	LSC	LSC	LSC	LSC

Czas	Szczur		Pies		Razem
	Mocz	Kal	Mocz	Kal	
0 – 24 h	26	57	22	29	49
0 – 48 h	30	65	27	65	90
0 – 72 h	31	65	28	73	99
0 – 96 h	31	67	29	74	100
			26	74	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: Kuriol sodowy
------------------	--	--------------------------------------

Gatunek:	Szczur		Szczur		Razem	
	Żółć	Mocz	Żółć	Mocz		
Płeć (MF)/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

Umiejscowienie w CTD: tom 20 część

^a – całkowita radioaktywność; procent odzysku, ¹⁴C

Przykład

Przegląd	Związek badany: Kuriol sodowy
----------	-------------------------------

Rodzaj badania	Gatunek i szczerp	Sposób podawania	Okres podawania	Dawki (mg/kg) ^a	Zgodność z GLP	Wykonawca badania	Nr badania	Umiejscowienie		
								tom	część	
Toksyeczność po podaniu jednorazowym	Myszy CD-1	Sonda	-	0; 1,000; 2,000; 5,000	Tak	Sponsor Inc.	96046	1		
		Dożylnie	-	0; 100; 250; 500	Tak	CRO Co.	96047	1		
	Szczury Wistar	Sonda	-	0; 1,000; 2,000; 5,000	Tak	Sponsor Inc.	96050	1		
		Dożylnie	-	0; 100; 250; 500	Tak	CRO Co.	96051	1		
Toksyeczność po podaniu wielokrotnym	Myszy CD-1	W paszy	3 miesiące	0; 62.5; 250; 1,000; 4,000; 7,000	Tak	CRO Co.	94018	2		
	Szczury Wistar	W paszy	2 tygodnie	0; 1,000; 2,000; 4,000;	Nie	Sponsor Inc.	94019	3		
		Sonda	2 tygodnie	0; 500; 1,000; 2,000	Nie	Sponsor Inc.	94007	3		
		Sonda	3 miesiące	0; 200; 600; 1,800	Tak	Sponsor Inc.	94214	4		
Genotoksyczność		Sonda	6 miesięcy	0; 100; 300; 900	Tak	Sponsor Inc.	95001	5		
	Pej Beagle	Kapsułki	1 miesiąc	0; 10; 40; 100	Tak	Sponsor Inc.	94020	6		
		Kapsułki	9 miesięcy	0; 5; 20; 50	Tak	Sponsor Inc.	96041	7		
	Małpy (Cynomolgus monkey)	Sonda	5 dni	0; 500; 1,000	Nie	CRO Co.	94008	8		
	S. typhimurium i E. coli	In vitro	-	0; 500; 1,000; 2,500 lub 5,000 µg/płytkę	Tak	Sponsor Inc.	96718	9		
	Limfocyty czlowieka	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

Przebieg (cd.)	Związek badany: Kuritol sodowy
----------------	--------------------------------

Rodzaj badania	Gatunek i szcep	Sposób podawania	Okres podawania	Dawkі (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	Sonda	24 miesięcy	0; 0; 25; 100; 400	Tak	Sponsor Inc.	95013	12	
Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	Szczury Wistar	Sonda	a	0; 5; 30; 180	Tak	CRO Co.	96208	14	
	Szczury Wistar	Sonda	F: C6 – C15 ^b	0; 10; 100; 1.000	Tak	Sponsor Inc.	94211	15	
	Króliki NZW	Sonda	F: C6 – C18 ^b	0; 1; 5; 25	Tak	CRO Co.	97028	16	
	Szczury Wistar	Sonda	F: C6 – L21 ^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	Podskórnie	1 raz w tygodniu przez 3 tygodnie	0,5 mg	Nie	CRO Co	97012	18	
Badanie toksyczności zamieszczęń	Szczury Wistar	Sonda	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: Kurtol sodowy	
--------------------------	--	------------------------------------	--	-------------------------------	--

Rodzaj badania	Układ badany	Sposób podawania	Dawki (mg/kg)	Zgodność z GLP	Nr badania	Umiejscowienie	
						tom	część
3-miesięczne badanie zakresu dawkiowania	Myszy	W paszy	62,5; 250; 1.000; 4.000; 7.000	Tak	94018	2	
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 toksykokinetycznych		Związek badany: Kurtol sodowy	
--------------------------	--	-------------------------------------	--	-------------------------------	--

Dawka dobową (mg/kg)	AUC w stanie równowagi ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$)						
	M	Myszy ^a F	M	Szczury ^b F	Psy ^c	Króliki samice ^d	Ludzie ^e
1						9	3
5					3	25	
10					4		
20					10		
25	10	12	6	8		273	

Przykład

2.6.7.4. Toksykologia		Substancja czynna			Związek badany: Kuritol sodowy	
Nr serii	Czystość (%)	Zidentyfikowane zanieczyszczenia ^a			Nr badania	Rodzaj badania
		A	B	C		
Proporzowana specyfikacja	>95	□ 0,1	□ 0,2	□ 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 doustnym podaniu jednorazowym Badanie na szczurach po doustnym 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	3-miesięczne badanie zakresu dawkowania na myszach po podaniu w paszy 6-miesięczne badanie na szczurach po podaniu doustnym
					95012	12-miesięczne badanie na psach po podaniu doustnym

95013		Badanie rakotwórczości na myszach po podaniu w paszy	
96208		Badanie rakotwórczości na szczurach po podaniu doustnym	
95015		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: Kurfil 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
Mysz CD-1	Sonda (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, digawki, zapasć	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	Sonda (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,	5 M 5 F	250 <input type="checkbox"/> 500	> 250 < 500	<input type="checkbox"/> 250: spadek masy ciała u samców	96051

Przykład

Badania wstępne			Związek badany: Kuritol sodowy				
2.6.7.6. Toksyczność po podaniu wielokrotnym							
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 względuw etycznych	94019
Psy Beagle	Sonda (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
	Sonda (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

Badania wstępne		Związek badany: Kuritol sodowy	
2.6.7.7.A Toksyczność po podaniu wielokrotnym			
Gatunek/szczep	Okres podawania	Tytuł sprawozdania	Nr badania
Szczury Wistar	3 miesiące	MM-180801: 3-miesięczne badanie toksyczności u szczurów po podaniu doustnym	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: sonda	
Szczególne cechy badania: brak	Vehiculum/postać: roztwór wodny	Zgodność z GLP: tak
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL): 200 mg/kg		

Dawka dzienna (mg/kg)	0 (kontrola)			200			600			1800		
	M: 30	F: 30		M: 20	F: 20		M: 20	F: 20	M: 30	F: 30		
Liczba zwierząt												
Toksykokinetyka: AUC (µg x h/ml)												
Dzień 1	-	-	-	30	28	-	130	125	328	302		
Dzień 28	-	-	-	52	47	-	146	140	400	360		
Dzień 90	-	-	-	50	51	-	160	148	511	475		
Istotne spostrzeżenia												
Zwierzęta padłe/usmiercone ze względów etycznych	0	0	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
 Test Dunnett'a: * - p < 0.05 ** - p < 0.01

++ średnie +++ znaczne

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

		Nr badania: 94214 (cd.)													
2.6.7.7 A Toksyczność po podaniu wielokrotnym		0 (Kontrola)		200		600		1800							
Dawka dobową (mg/kg)		M: 30		M: 20		M: 20		M: 30							
Liczba zwierząt		F: 30		F: 20		F: 20		F: 30							
Hematologia															
Hemoglobina (g/dl)		15,8		15,7		14,9		15,8		14,6		14,0*		13,1*	
Liczba erytrocytów (x10 ⁹ /mm ³)		8,1		7,9		-		8,1		-		7,4*		-	
MCH		-		-		21		-		22		-		19*	
MCHC		-		-		34		-		34		-		30*	
Liczba płytek (x10 ⁹ /mm ³)		846		825		814		914		856		931*		911*	
Badania biochemiczne surowicy															
Kreatynina (mg/dl)		0,7		0,7		0,7		0,7		0,7		1,1*		1,1*	
Białka (g/dl)		-		-		6,6		-		6,6		-		5,0*	
Cholesterol (mg/dl)		96		86		-		90		-		105*		-	
ALT (U/ml)		67		60*		52		55*		47*		53*		58	
AST (U/ml)		88		96		90		87*		84*		85*		93	
Bilirubina (mg/dl)		0,18		0,17		0,20		0,18		0,20		0,22**		0,26**	
Wapń (mEq/l)		-		-		10,8		-		10,8		-		9,8**	
Fosfor (mEq/l)		9,3		9,3		-		9,3		-		8,2*		-	
Badanie moczu															
Białko (mg/dl)		260		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	
	M: 30	F: 30	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 30	F: 30
Liczba zwierząt								
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: bładość	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 nerk ^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	
	Vehicle/umiejętność: 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 ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$):								
Dzień 1	–	–	5	6	10	12	40	48
Dzień 28	–	–	4	5	8	11	35	45
Istotne spostrzeżenia:								

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

2.6.7.3A 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: Kuriitol 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 CID: tom 10 część
Układ metabolizujący: frakcja S9 (7,1 %) z wątroby szczura indukowana aroklotem		

Vehicle: 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 ($\mu\text{g}/\text{plytkę}$)	Liczba kolonii rewertantów (średnia \pm SD)				
			TA 98	TA 100	TA1535	TA 1537	WP2 uvrA
Bez aktywacji	DMSO	100 $\mu\text{g}/\text{plytkę}$	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 ± 5	140 ± 6	9 ± 3	5 ± 1	19 ± 1
	5.000 ^a	30 ± 3	137 ± 21	15 ± 1	7 ± 2	13 ± 4
2-Nitrofluoren	2	686				
Azydek sodowy	1		542	468		
9-Aminoakrydyna	100				515	
Siarozan metylometanu	2,5 µl/płytkę					573
Z aktywacją	100 µl/płytkę	27 ± 6	161 ± 12	12 ± 5	5 ± 1	21 ± 8
	MM-180801	312,5	142 ± 8	12 ± 5	4 ± 2	17 ± 3
		625	156 ± 15	17 ± 2	9 ± 5	23 ± 3
		1.250	153 ± 13	13 ± 3	8 ± 2	18 ± 3
		2.500	160 ± 4	10 ± 2	8 ± 2	19 ± 5
		5.000 ^a	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 cytoogenetyczny na pierwotnych hodowliach 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 aroklarem	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 (% kontrolii)	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
Z aktywacją	Mitomycyna	0,10	52	38,5**	0,64	5
	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
	Cyklofosfamid	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 kurifolu
Test indukcji: Mikrojąder w komórkach szpiku kostnego	Schemat podawania: 1 raz/dobę przez 3 dni	Nr badania: 96863
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	Sredni % erytrocytów polichromatycznych (±SD)	Sredni % 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 kurfitolu
Test indukcyj: 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: Syczeń 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
Vehicle	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/cytoplazma.

% 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: Kuritoli sodowy	
Gatunek/szczep: Myszy CD-1		Okres podawania: 21 miesięcy		Nr badania: 95012	
Wiek na początku badania: 6 tygodni		Sposób podawania: Z paszą			
Data podania pierwszej dawki: 20 września 1995 r.		Vehiculum/postać: Pasza			
		Grupy kontrolne: Pasza bez związku badanego			
Uzasadnienie wyboru największej dawki: W oparciu o końcowe kryterium oceny toksyczności		Zgodność z GLP: Tak			
Cechy szczególne badania: 12 dodatkowych samców i 12 dodatkowych samic z grup badanych skrawiono po 6 miesiącach w celu przeprowadzenia badań toksykokinetycznych i wyłączono z badania					

Dawka dobową (mg/kg)	0 (kontrola)		25		100		400	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Płeć								
Toksykokinetyka:								
AUC w 28. dniu ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}^2$)	-	-	10	12	40	48	815	570
Css w 180. dniu ($\mu\text{g/ml}$)	-	-	0,4	0,5	1,7	0,3	34	24
Liczba zwierząt:								
na początku badania	60	60	60 ^a	60	60	60	60	60
padle/usmiercone ze względów etycznych	16	16	15	13	18	20	27	25
usmiercone na końcu badania	44	44	44 ^a	47	42	40	33	35
przeżył (%)	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).

° – 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		
	M: 60	F: 60		M: 59	F: 60		M: 60	F: 60		M: 60	F: 60	
Liczba zwierząt												
Liczba zwierząt ze zmianami nowotworowymi:												
Skóra: Naczynek	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 chrzęstnopocho	0	1		0	1		0	0		0	0	
Kostniak	0	1		0	0		0	0		0	0	
Najdźrza: 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		1		2		1		1	
	15		11		15		13		5	
Gruzołak + rak										

^a – Analiza trendu, $p < 0,005$.

^b – Analiza trendu, $p < 0,025$.

Przykład

2.6.7.10. Rakotwórczość		Nr badania: 95012 (od.)	
-------------------------	--	-------------------------	--

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	0	1	0	0	0	1	0	0
Śródpiersie: Mięsak niezróżnicowany		1		1		0		0
Jajwód: Gruzołak								
Trzustka: Wyspiak	1	0	0	0	0	0	0	0
Otrzewna: Kostniakomięsak	1	0	0	0	1	0	0	1
Pęcherzyki nasienne: Gruzołak	0		1		0		0	
Zołądek: Mięsak kostno- i chrzestnopochodny	0	0	0	1	0	0	0	0
Grasica: Grasiczak	0	1	0	0	0	0	0	0
Tarczycza: Gruzołak pęcherzykowy	0	1	0	0	0	1	0	0
Macica: Torbielakogruzołak 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
Istożne 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 ciążarnych samic	1.000: padnięcia; spadek masy ciała, spadek spożycia paszy, objawy kliniczne; resorpcje	94201
Króliki NZW	Sonda (zawiesina CIMC)	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 G.I.P: Tak
Szczególne cechy badania: Brak	Sposób podawania: Sondą	

Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL):	Vehiculum/Postać: Roztwór wodny
F ₀ samce: 100 mg/kg	
F ₀ samice: 100 mg/kg	
F ₁ mioty: 1.000 mg/kg	

Dawka dobowo (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/úsmerconych ze względu etycznych	0	0	0	0
Obserwacje kliniczne: Ślinitenie	-	-	+	++
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 samic	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 ⁰⁻⁶ (µg x h/ml)	-	2,1	27	310
Liczba zwierząt	22	22	22	22
Liczba padnięć/uśmierconych ze względu na etyczne:	0	1	0	0
Observacje 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(% ^b)	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 % strąt 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

	Liczba poronień łącznie z liczbą całkowitych resorpcji miotów	0	0	0	3
	Observacje kliniczne:	-	-	-	++
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Masa ciała (% ^a)	3,2 kg	0	-15*	-20**
	Spożycie paszy (% ^b)	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

	46,3	57,7	57,4	52,8
Stosunek płci płodów (% samców)				
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				
Szczęką: rozszczep				
Liczba płodów (%)	0	0	0	10 (11,5)**
Liczba miotów (%)	0	0	0	8 (44,4)**
Żebra: sztywne				
Liczba płodów (%)				0
Liczba miotów (%)	2 (1,4)	0		1 (0,70)
Segment mostka: Zniekształcenie				
Liczba płodów (%)	2 (1,4)			1 (1,2)
Liczba miotów (%)	2 (11,1)			1 (5,6)
Całkowita liczba płodów (miotów) z wadami rozwojowymi	2 (2)		1 (1)	15 (10)

– brak istotnych spozstrzeżeń.
Dokładny test Fishera: * – $p < 0,05$ ** – $p < 0,01$

Przykład

<p>2.6.7.14. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa Wpływ na rozwój przed- i pourodzeniowy oraz stan funkcjonalny organizmu matki</p>	<p>Tytuł sprawozdania: MM-180801: Badanie wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy szczurów po podaniu doustnym</p>	<p>Związek badany: Kuritol sodowy</p>																																													
<p>Model według ICH 4.1.2? Tak</p>	<p>Okres podawania: Od G6 do L21</p>	<p>Nr badania: 95201</p>																																													
<p>Gatunek/szczep: Szczury Wistar</p>																																															
<p>Wiek na początku badania: 9–10 tygodni</p>		<p>Umiejscowienie w CTD: tom 6 część</p>																																													
	<p>Dzień kojarzenia: 0 dzień</p>																																														
<p>Data podania pierwszej dawki: 8 października 1995 r.</p>	<p>Sposób podawania: Sondą</p>	<p>Zgodność z GLP: Tak</p>																																													
<p>Szczególne cechy badania: Brak</p>	<p>Vehiculum/postać: Woda</p>																																														
<p>Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL):</p>	<p>Mioty zbiorcze/indywidualne: zbierane do 4/pleć/miot</p>																																														
<p>F₀ samice: 7,5 mg/kg</p>																																															
<p>F₁ samce: 75 mg/kg</p>																																															
<p>F₁ samice: 75 mg/kg</p>																																															
<p>Dawka dobowe (mg/kg)</p> <table border="1" data-bbox="911 1377 1361 1953"> <thead> <tr> <th></th> <th>0 (kontrola)</th> <th>7,5</th> <th>75</th> <th>750</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>F₀ samice:</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Toksykokinetyka: AUC^b (µg x h/ml)</td> <td>-</td> <td>2,4</td> <td>21</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>Liczba ciężarnych samic</td> <td>23</td> <td>21</td> <td>22</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Obserwacje kliniczne:</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>++</td> <td>+++</td> </tr> <tr> <td>Wyniki sekcji</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała w ciąży (%^a)</td> <td>225</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-25**</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała w okresie laktacji(%^a)</td> <td>210</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		0 (kontrola)	7,5	75	750	F ₀ 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		
	0 (kontrola)	7,5	75	750																																											
F ₀ 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																																											

	Spozycie paszy w ciąży (% ^a)	15 g	0	0	-12*
	Spozycie 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 spóstrzeżeń. + 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:		23	21	22	15
Liczba badanych miotów					
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 ^b (g)		60	58	62	53*
Stosunek płci noworodków (% samców)		51	53	49	51
Objawy kliniczne u noworodków		-	-	-	-
Wyniki sekcji noworodków		-	-	-	-

F ₁ samce:	Liczba badanych samców	23	21	22	15
(po odsadzeniu)	Liczba padnięć/umiernionych ze względu etycznych	-	-	-	-
	Obserwacje kliniczne:	-	-	-	-
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Zmiana masy ciała ^b (g)	200	195	195	186*
	Spożycie paszy (% ^b)	15 g	0	0	-11*
	Odwiedzenie napaletka	-	-	-	-
	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 dobowa (mg/kg)	0 (kontrola)	7,5	75	750
F ₁ samice:	Liczba badanych samic	23	21	22

(po odsadzeniu)	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	1	0	1	0	0	0
Observacje kliniczne:		-	-	-	-	-	-	-
Wyniki sekcji		-	-	-	-	-	-	-
Zmiana masy ciała przed kójowaniem* (g)		226	230	226	230	226	230	196
Zmiana masy ciała w ciąży (g)		153	160	153	160	153	160	158
Spożycie paszy przed kójowaniem (% ^b)		15 g	0	15 g	0	15 g	0	-13*
Spożycie paszy w ciąży (% ^a)		16 g	0	16 g	0	16 g	0	0
Średni wiek drożności pochwy (dni)		-	-	-	-	-	-	-
Funkcje czuciowe		-	-	-	-	-	-	-
Aktywność ruchowa		-	-	-	-	-	-	-
Uczenie się i zapamiętywanie		-	-	-	-	-	-	-
Średnia liczba dni przed kójowaniem		2,4	3,3	2,4	3,3	2,4	3,3	3,5
Liczba samic z nasieniem w pochwie		23	21	23	21	23	21	23
Średnia liczba ciężarnych samic		23	21	23	21	23	21	21
Średnia liczba ciałek żółtych		16,4	16,2	16,4	16,2	16,4	16,2	15,5
Średnia liczba implantacji		15,8	15,2	15,8	15,2	15,8	15,2	14,9
Średni % strat przedimplantacyjnych		3,8	6,3	3,8	6,3	3,8	6,3	3,7
F ₂ mioty:		15,0	14,9	15,0	14,9	15,0	14,9	14,4
Średnia liczba żywych zarodków/miot		0,8	0,3	0,8	0,3	0,8	0,3	0,5
Średnia liczba resorpcji		0	0	0	0	0	0	0
Liczba martwych zarodków		5,1	2,2	5,1	2,2	5,1	2,2	3,4
Średni % strat poimplantacyjnych		3,69	3,65	3,69	3,65	3,69	3,65	3,81
Masa ciała płodów (g)		53	49	53	49	53	49	54
Stosunek płci płodów (% samców)		-	-	-	-	-	-	-
Wady rozwojowe płodu		-	-	-	-	-	-	-

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 wypływające 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 międzypersonalnej i zmienności wewnątrzpersonalnej 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 farmokokinetyki (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 międzyosobniczej i zmienności wewnątrzosobniczej 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-odpowiedź, 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-odpowiedź, 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 podsumującym, 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 niezadowalające.

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 doбором 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 jakiegokolwiek 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 jednocześnie 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. Powszechne 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. Częste 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 jakiegoś 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 ślepą 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 kategorie 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} (mS/l)	T _{max} (h)	AUC (mg/l x hr)	C _{min} (mg/l)	T _{1/2} (h)	Inne	
192 (Japonia)	Pilotowe badanie względnej BA porównujące wchłanianie 200 mg tabletki produktu leczniczego badanego z 200 mg tabletką produktu leczniczego referencyjnego	Ohwarte, 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	Ohwarte, 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 $\bar{0}$ lub AUC $\bar{0} - \infty$
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 (NIME)	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				Srednia wartość ⁴ Przedział ufności	Poziom
						Substrat	Produkt leczniczy wchodzący w interakcję	C _{max}	T _{max}	AUC	T _{1/2} CL/kg		
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 (30) h (20) ml/min/kg	1,16 1,01-1,30	AUC
						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) □gxm/ml	4,75 (35) h (22) ml/min/kg		

001	19B Seria 0034	Wpływ produktu leczniczego X na warfarynę	Randomizowane, skrzyżowane	(8M/4F)/ (7M/4F)	ZO (34, 20-41)	7 dni Warfaryna	Placebo	12 (25) □g/ml	1,5 (30) h	60 (37) □gxh/ml	40 0,04 (35) h (30) ml/min/kg	1,08 0,92- 1,24	1,07 0,92- 1,18
						10 mg 4 razy dziennie x 7 dni							
						Warfaryna 10 mg 4 razy dziennie x 7 dni	Produkt leczniczy X 100 mg 2 razy dziennie, x 7 dni	13 (20) □g/ml	1,45 (27) h	64 (39) □gxh/ml	42 0,39 (37) h (34) ml/min/kg		
002	19B2 Seria 0035	Wpływ cymetydyny na produkt leczniczy X	Skrzyżowane podanie jednorazowe	(4M/8F) (4M/8F)	ZO (30, 19-45)	Produkt leczniczy X 50 mg 2 razy dziennie x 5 dni	Placebo	49 (18) □/ml	2,1 (30) h	470 (24) □gxh/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) □gxh/ml	5,2 0,03 (30) (20) h ml/min/kg		

3 ZO = zdrowi ochotnicy, P = pacjenci.

4 Wartość dla substratu przy produkcji 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 /planowanie uczestnictwo	Projekt Typ kontroli	Produkt leczniczy i badanie i kontrolne Dawka, droga podania i sposób	Cel badania	Liczba uczestników według rozpoczętego /ukończonego etapu	Czas trwania:	Pieć M/K Średni wiek (Zakres)	Rozpoznanie Kryteria włączenia	Pierwszorzędowe punkty końcowe
---------------------	---------------------------------------	---	-------------------------	--	-------------	---	---------------	-------------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

PG-2476	1 U. Antarcica	08-94 Ukończone w 04-98 50/50	Randomizowane, podwójnie zaslepienie, równoległe Placebo	podawania TP: 30 mg doustnie, 2 razy dziennie Placebo	Skuteczność i bezpieczeństwo	27/24 23/21	4 tygodnie	27/23 38 (20-64)	Łagodne nadośnienie 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 nadośnienie 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	Ramię badania	Liczba uczestników włączonych do badania /którzy ukończyli badanie	Srednie 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
Tabela 2.7.3.2. Wyniki badań skuteczności badanie							
PG-2678			Wyjściowe	po 20 tyg.			
	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	34/32	167/96	148/88	148/88	2	50

	dziennie												
	TP: 10 mg doustnie, 2 razy dziennie	26/20	162/95	153/93	153/93	153/93	-4					20	
	Placebo	28/26	166/97	160/92	159/91	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 dożylna N= Data zakończenia zbierania danych:

Czas trwania (tygodnie)	Średnia dawka dobowa (mg)										Suma (jakakolwiek dawka)	Procent	
	0 < Dawka mg	5 mg	5 < Dawka 10 mg	10 < Dawka 20 mg	20 < Dawka 30 mg	30 < Dawka 50 mg	50 mg < Dawka						
0 < : □1													
1 < : □2													
2 < : □4													
4 < : □12													
12 < : □24													
24 < : □48													
48 < : □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			
Zakres	50 ± 15		
Grupy	20-85		
< 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	Aktywna kontrola 1	Aktywna kontrola 2
	Wszystkie dawki N=1685	10 mg N=968	20 mg N=717			
Organizm jako całość				N=425	20 mg N=653	50 mg N=334
Zawroty głowy	19 (1%)	7 (1%)	12 (2%)	6 (1%)	23 (4%)	1 (<1%)
Itp.						3 (1%)
Układ sercowo-naczyniowy						
Niedociśnienie ortostatyczne	15 (1%)	10 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)	7 (1%)	6 (2%)
Itp.						12 (2%)
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	
	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 60 mg 2 razy dziennie N=800
						Produkt leczniczy x 100 mg 4 razy dziennie N=200
						Badanie 98-0102s

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 przerwali 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 lecznicze	Inne warunki lecznicze	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 drugorzędą przyczyną (np. zgony w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu). W urzędzeniach 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

Iecznicznych

Wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania i szczególowe wytyczne dotyczĄ wszystkich procesów wymagających zezwoleń, o których mowa w art. 38 ust. 1 ustawy. MajĄ one zastosowanie tak¿e w odniesieniu do wszystkich innych farmaceutycznych procesów wytwarzania prowadzonych na du¿ą skalę, takich jak w szczególności podejmowane w szpitalach, dotyczĄ tak¿e przygotowania produktów przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych, a tak¿e do obrotu hurtowego, je¿eli 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. 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 niezastrzeżone: 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 produkowanej 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, napelnianie, 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 specyfikacje, 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 wyjąławiania.

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 wskazówek. 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.

Wytyczna 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.

Wytyczna CPMP-ICH: „Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products – Chemical Substances”.

Wytyczne 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.

Wytyczna 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.

Wytyczne 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”.

Wytyczne CPMP: „Control of Impurities of Pharmaceutical Substances”.

3.2.S.4. Kontrola substancji czynnej (nazwa, wytwórca)

3.2.S.4.1. Specyfikacja (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się specyfikację dla 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”.

Wytyczne 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 bezpośrednie 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
szczegółowości:

- 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 bezpośrednio 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 wmywanie 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 wyjąławiania, 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 bezpośrednie 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, wyjaławiania 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, EMA/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 w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej. Wykazania zgodności z powyższą wytyczną dokonuje się przez dostarczanie albo zalecanego certyfikatu zgodności z odpowiednią monografią Farmakopei Europejskiej, wydanego przez Europejski Dyrektoriat do spraw 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 Europejskiej Agencji Leków 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 Europejskiej Agencji Leków 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	CPMP/QWP/054/98

sterilisation methods	
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/CH/279/95
Note for Guidance on impurities testing: Impurities in new drug substances (revision of CPMP/CH/142/95) (Q3A)	CPMP/CH/2737/99
Impurities: residual solvents (Q3C)	CPMP/CH/283/95
Maintenance of document for Guidance on Impurities: residual solvents (Q3C)	CPMP/CH/1507/02
Maintenance of Note for Guidance on Impurities: Residual solvents. PDE for tetrahydrofuran (THF) and N-methylpyrrolidone (NMP) (Q3C (M))	CPMP/CH/1940/00
Note for Guidance and specifications – Test Procedure and acceptance criteria for new drug substances and new drug products – Chemical substances (Q6A)	CPMP/CH/367/96
Note for Guidance on stability testing of new drug substances and products (Q1A)	CPMP/CH/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/CH/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/CH/420/02
Stability data package for registration: climatic Zones III and IV (Q1F)	CPMP/CH/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/CH/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 Europejskiej Agencji Leków 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 pegylated (conjugated) proteins in the SPC	CPMP/BWP/3068/03*
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

Wytyczne 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	CPMP/ICH/138/95

testing of biotechnological/biological products (Q5C)	
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 Gene Transfer Medicinal Products	CPMP/BWP/3088/99
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	EMA/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 względna masa cząsteczkowa),
 - 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 rekonstytucji, 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 bezpośrednie 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 bezpośrednie 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 bezpośrednie 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	CPMP/QWP/2820/00

Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products	EMA/CVMP/815/00
Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use	CPMP/QWP/158/01 EMA/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 Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.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 Europejskiej Agencji Leków 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

Wytyczne 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. Tabelaryczny 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. Tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych

Należy sporządzić tabelaryczny 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 szczegóły 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	Określenie PK	Skrzyżowane	Tabletka; 50 mg, pojedyncza dawka	50	Niewydolność nerek	Pojedyncza dawka	Kompletne; pełne

PD	020	Tom 6, cz. 4.2 str. 147	Badanie pomostowe między regionami	Randomizowane, kontrolowane placebo	doustnie 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 aktywnej 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

Pozytywnie 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 Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.eu.int> lub w Tomie 3 B i C „obil Governing medicinal products_o the UE” – Eudralex, dostępnych na stronie Komisji http://leg.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm.

Pomimo regularnej aktualizacji załącznika, wnioskodawcy powinni sprawdzić stronę Europejskiej Agencji Leków 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/176/99
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	CPMP/ICH/288/95

update reports for marketed drugs	CPMP/ICH/774/03
Addendum – Clinical safety data management: periodic safety update reports for marketed drugs (E2C)	
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/394/03*

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/271/1/99 (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 medicinal products in the treatment of -obitazio 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	CPMP/EWP/555/95

for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy	
Points to consider on endpoints in clinical studies with haematopoietic growth factors for _obilization of stem cells	CPMP/EWP/197/99
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 przeciwwzakazne

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	Eudralex 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 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). 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.

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, dla których format dokumentacji został określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

Moduł 1: 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. Próbkę 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: przebieg 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, o którym mowa w art. 20a ust. 5 ustawy, 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
2.6. Streszczenie danych nieklinicznych 2.6.1. Wstęp 2.6.2. Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tekstowej	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

<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>	należyte uzasadnienie niedostarczenia tych podsumowań
<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>	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

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)	<p>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</p> <p>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</p>
3.2.S.2.2. Opis procesu wytwarzania i jego kontroli (nazwa, wytwórca)	<p>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</p> <p>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</p>
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)	<p>Powinno zostać zamieszczone krótkie podsumowanie opisujące rozwój substancji</p> <p>roślinnych i przetworów roślinnych, biorące pod uwagę proponowaną drogę podania i sposób stosowania.</p> <p>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 uzasadnianie danymi bibliograficznymi dla substancji i dla przetworów</p>
3.2.S.3. Charakterystyka (nazwa, wytwórca)	Ma zastosowanie
3.2.S.3.1. Opis struktury i innych cech charakterystycznych (nazwa, wytwórca)	<p>Dla substancji roślinnych Jeżeli jest to niezbędne, powinny zostać dostarczone informacje na temat botanicznych, makroskopowych, mikroskopowych, fitochemicznych charakterystyk i aktywności biologicznej</p> <p>Dla przetworów roślinnych Jeżeli jest to niezbędne, powinny zostać dostarczone informacje o charakterystykach fito- i fizykochemicznych i aktywności biologicznej</p>
3.2.S.3.2. Zanieczyszczenia (nazwa, wytwórca)	<p>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</p> <p>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</p>

	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 bezpośrednio 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 wytwarzania (nazwa, postać farmaceutyczna)	Ma zastosowanie
3.2.P.2.4. Opakowanie bezpośrednio i system jego	Ma zastosowanie

zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)	
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	Ma zastosowanie

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)	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.

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 modułem 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.

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), jak i w procedurze dopuszczenia do obrotu pozostałych produktów leczniczych homeopatycznych (art. 17 ust. 2 ustawy). Przedstawione informacje są oparte na określonych postanowieniach ustanowionych dla produktów leczniczych homeopatycznych w dyrektywie Komisji 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/rozcierkach końcowych, włączonych do produktu końcowego. Informacje o produkcie 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. WE 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 zafalszowania.
 - 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/rozcierek 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/rozciarki otrzymywane z tych roztworów, o ile data ważności rozcieńczeń/rozcierek 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 rozcierek, 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 bezpośrednie 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 o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 82, poz. 538)

W związku z wejściem w życie ustawy z dnia 27 września 2013 r. 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 w/w 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 Nr 65, poz. 597), nie podlega zatem procedurze notyfikacji.

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

Ocena Skutków Regulacji

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 został przekazany do konsultacji 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 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, został 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, jak również na zwiększenie obciążeń administracyjnych.

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.