KOMISJA
EUROPEJSKA

Bruksela, dnia 26.4.2023 r.
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

ZAŁĄCZNIKI

do

wniosku dotyczącego DYREKTYWY PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY

w sprawie unijnego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylającej dyrektywę 2001/83/WE i dyrektywę 2009/35/WE

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

ZAŁĄCZNIK I

INFORMACJE, O KTÓRYCH MOWA WE WNIOSKU

1) Nazwisko lub nazwa firmy, stały adres wnioskodawcy, oraz, w stosownych przypadkach, wytwórcy.

2) Nazwa produktu leczniczego.

3) Jakościowe i ilościowe dane szczegółowe dotyczące wszystkich elementów produktu leczniczego, włącznie z odniesieniem do międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy (INN) zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia w przypadku istnienia INN dla produktu leczniczego, lub odniesieniem do odpowiedniej nazwy chemicznej.

4) Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego (ERA) zgodnie z wymogami określonymi w art. 22 i 23.

5) W przypadku produktów leczniczych stosowanych u ludzi zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub składających się z nich – ocena ryzyka dla środowiska naturalnego określająca i opisująca możliwe zagrożenia dla zdrowia ludzi, zwierząt i środowiska. Ocenę przeprowadza się zgodnie z elementami opisanymi w art. 8 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] oraz wymogami załącznika II do niniejszej dyrektywy w oparciu o zasady określone w załączniku II do dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/18/WE[1] z uwzględnieniem specyfiki produktów leczniczych.

6) Opis metody wytwarzania.

7) Wskazania terapeutyczne, przeciwwskazania oraz reakcje niepożądane.

8) Dawkowanie, postać farmaceutyczna, sposób i droga podania, spodziewany okres trwałości.

9) Powody dla podjęcia jakichkolwiek środków ostrożności lub środków bezpieczeństwa w zakresie przechowywania produktu leczniczego, jego podawania pacjentom oraz w zakresie usuwania odpadów, wraz ze wskazaniem potencjalnego ryzyka, jakie dany produkt leczniczy stanowi dla środowiska naturalnego.

10) Opis metod kontroli stosowanych przez wytwórcę.

11) Pisemne potwierdzenie, że wytwórca produktu leczniczego skontrolował przestrzeganie przez wytwórcę substancji czynnej zasad dobrej praktyki wytwarzania w drodze audytów, zgodnie z art. 160. Pisemne potwierdzenie wskazuje na datę audytu oraz zawiera oświadczenie, iż wyniki audytu potwierdzają, że wytwarzanie zgodne jest z zasadami dobrej praktyki wytwarzania.

12) Wyniki:

    a) badań farmaceutycznych (fizykochemicznych, biologicznych lub mikrobiologicznych),

    b) badań nieklinicznych (toksykologicznych i farmakologicznych),

    c) badań klinicznych.

[1] Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/18/WE z dnia 12 marca 2001 r. w sprawie zamierzonego uwalniania do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie i uchylająca dyrektywę Rady 90/220/EWG – deklaracja Komisji (Dz.U. L 106 z 17.4.2001, s. 1).

13) W stosownych przypadkach dowody z innych źródeł danych klinicznych (nieinterwencyjne badania biomedyczne, rejestry).

14) Streszczenie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wnioskodawcy, które obejmuje następujące elementy:

    a) dowód, że wnioskodawca dysponuje usługami wykwalifikowanej osoby odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii,

    b) państwa członkowskie, w których zamieszkuje i prowadzi działalność osoba wykwalifikowana,

    c) dane kontaktowe osoby wykwalifikowanej,

    d) oświadczenie podpisane przez wnioskodawcę stwierdzające, że wnioskodawca posiada niezbędne środki w celu wypełnienia zadań i obowiązków wymienionych w rozdziale VI,

    e) wskazanie miejsca, gdzie znajduje się pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla danego produktu leczniczego.

15) Plan zarządzania ryzykiem zawierający opis systemu zarządzania ryzykiem, który wnioskodawca wprowadzi w odniesieniu do danego produktu leczniczego, wraz ze streszczeniem tego planu.

16) Oświadczenie, że badania kliniczne przeprowadzone poza terytorium Unii Europejskiej spełniają wymogi etyczne rozporządzenia (UE) nr 536/2014.

17) Charakterystyka produktu leczniczego zgodnie z art. 62, projekt graficzny opakowania zewnętrznego zawierająca dane szczegółowe określone w załączniku IV oraz makieta opakowania bezpośredniego produktu leczniczego zawierająca dane szczegółowe określone w art. 66, wraz z ulotką dołączoną do opakowania zgodnie z art. 64.

18) Dokument wskazujący na to, że wytwórca posiada pozwolenie swego własnego państwa na produkcję produktów leczniczych.

19) Kopie następujących dokumentów:

    a) wszelkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu uzyskanych w innym państwie członkowskim lub w państwie trzecim w ramach procedury dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu, streszczenia danych w zakresie bezpieczeństwa, w tym, jeśli dostępne, danych zawartych w raporcie okresowym o bezpieczeństwie stosowania i w zgłoszeniach o podejrzewanych reakcjach niepożądanych, wraz z wykazem państw członkowskich, w których rozpatrywany jest wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedłożony zgodnie z niniejszą dyrektywą,

    b) charakterystyki produktu leczniczego proponowanej przez wnioskodawcę zgodnie z art. 62 lub zatwierdzonej przez właściwe organy państwa członkowskiego zgodnie z art. 43 i ulotki dołączanej do opakowania proponowanej zgodnie z art. 64 lub zatwierdzonej przez właściwe organy państwa członkowskiego zgodnie z art. 76,

    c) szczegółowych danych na temat wszelkich decyzji o odmowie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zarówno w Unii, jak i w państwie trzecim, wraz z uzasadnieniem takich decyzji;

20) Kopia oznaczenia produktu leczniczego jako sierocego produktu leczniczego zgodnie z definicją w art. 63 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004], wraz z kopią odpowiedniej opinii Agencji.

21) W przypadku gdy wniosek dotyczy przeciwdrobnoustrojowego produktu leczniczego, wniosek zawiera również:

   a) plan zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi, w którym w szczególności określa się:

      (i) informacje na temat środków ograniczających ryzyko w celu ograniczenia rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe związanej ze stosowaniem, przepisywaniem i podawaniem produktu leczniczego;

      (ii) sposób, w jaki posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zamierza monitorować i zgłaszać właściwemu organowi oporność na przeciwdrobnoustrojowy produkt leczniczy;

   b) opis szczególnych wymogów informacyjnych określonych w art. 58;

   c) informacje dotyczące wielkości opakowania, która odpowiada zwyczajowemu dawkowaniu i czasowi leczenia.

22) W przypadku gdy wniosek dotyczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu generatora radionuklidowego, oprócz wymogów określonych w art. 6 i 9, zawiera on również:

   a) ogólny opis systemu wraz ze szczegółowym opisem tych jego elementów, które mogą oddziaływać na skład lub jakość preparatu z rozpadu promieniotwórczego; oraz

   b) jakościowe i ilościowe szczegółowe dane dotyczące eluatu lub produktu sublimacji.

23) Certyfikaty dobrej praktyki wytwarzania.

ZAŁĄCZNIK II

ANALITYCZNE, FARMAKOTOKSYKOLOGICZNE I KLINICZNE NORMY I PROTOKOŁY W ODNIESIENIU DO BADAŃ PRODUKTÓW LECZNICZYCH

SPIS TREŚCI

Wprowadzenie i zasady ogólne

Część I: Znormalizowane wymagania dla dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Moduł 1: informacje administracyjne

1.1. Spis treści

1.2. Formularz wniosku

1.3. Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotki dołączone do opakowania

1.3.1. Charakterystyka produktu leczniczego

1.3.2. Oznakowanie i ulotka dołączona do opakowania

1.3.3. Projekty graficzne i próbki

1.3.4. Charakterystyka produktów leczniczych już zatwierdzonych w państwach członkowskich

1.4. Informacje na temat ekspertów

1.5. Szczególne wymagania dla różnego rodzaju wniosków

1.6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego

2. Moduł 2: podsumowania

2.1. Ogólny spis treści

2.2. Wstęp

2.3. Ogólne podsumowanie jakości

2.4. Przegląd niekliniczny

2.5. Przegląd kliniczny

2.6. Podsumowanie niekliniczne

2.7. Podsumowanie kliniczne

3. Moduł 3: chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne informacje dotyczące produktów leczniczych zawierających chemiczne i/lub biologiczne substancje czynne

3.1. Format i prezentacja

3.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania

3.2.1. Substancje czynne

3.2.1.1. Ogólne informacje i informacje związane z materiałami wyjściowymi i surowcami

3.2.1.2. Proces wytwarzania substancji czynnej(-ych)

3.2.1.3. Charakterystyka substancji czynnej(-ych)

3.2.1.4. Kontrola substancji czynnej(-ych)

3.2.1.5. Wzorce lub materiały odniesienia

3.2.1.6. Pojemnik i system zamykania substancji czynnej

3.2.1.7. Trwałość substancji czynnych

3.2.2. Gotowy produkt leczniczy

3.2.2.1. Opis i skład gotowych produktów leczniczych

3.2.2.2. Farmaceutyczne badania rozwojowe

3.2.2.3. Proces wytwarzania gotowego produktu leczniczego

3.2.2.4. Kontrola substancji pomocniczych

3.2.2.5. Kontrola gotowego produktu leczniczego

3.2.2.6. Wzorce lub materiały odniesienia

3.2.2.7. Pojemnik i zamknięcie gotowego produktu leczniczego

3.2.2.8. Trwałość gotowego produktu leczniczego

4. Moduł 4: sprawozdania z badań nieklinicznych

4.1. Format i prezentacja

4.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania

4.2.1. Farmakologia

4.2.2. Farmakokinetyka

4.2.3. Toksykologia

5. Moduł 5: sprawozdania z badań biomedycznych

5.1. Format i prezentacja

5.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania

5.2.1. Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych

5.2.2. Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego

5.2.3. Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi

5.2.4. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi

5.2.5. Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa

5.2.5.1. Sprawozdania z badań biomedycznych kontrolowanych odpowiednich do wnioskowanego wskazania

5.2.5.2. Sprawozdania z badań biomedycznych niekontrolowanych, sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania i inne sprawozdania z badań biomedycznych

5.2.6. Sprawozdania z doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu

5.2.7. Formularze opisu przypadku i wykazy poszczególnych pacjentów

CZĘŚĆ II: Szczególna dokumentacja i wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Ugruntowane zastosowanie medyczne

2 Zasadniczo podobne produkty lecznicze

3. Dodatkowe dane wymagane w szczególnych sytuacjach

4. Podobne biologiczne produkty lecznicze

5. Produkty złożone zawierające ustalone połączenie

6. Dokumentacja dla wniosków w wyjątkowych okolicznościach

7. Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

CZĘŚĆ III: Szczególne produkty lecznicze

1. Biologiczne produkty lecznicze

1.1. Produkty lecznicze wytwarzane z osocza

1.2. Szczepionki

2. Produkty radiofarmaceutyczne i prekursory

2.1. Produkty radiofarmaceutyczne

2.2. Prekursory produktów radiofarmaceutycznych do celów radioznakowania

3. Homeopatyczne produkty lecznicze

4. Roślinne produkty lecznicze

5. Sieroce produkty lecznicze

CZĘŚĆ IV: Produkty lecznicze terapii zaawansowanej

1. Wstęp

2. Definicje

2.1. Produkt leczniczy terapii genowej

2.2. Produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej

3. Szczególne wymagania dotyczące modułu 3

3.1. Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej

3.2. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej

3.2.1. Wprowadzenie: produkt gotowy, substancja czynna i materiały wyjściowe

3.2.1.1. Produkt leczniczy terapii genowej zawierający sekwencję (sekwencje) rekombinowanego kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowane mikroorganizmy lub wirusy

3.2.1.2. Produkty lecznicze terapii genowej zawierające komórki zmodyfikowane genetycznie

3.2.2. Szczególne wymagania

3.3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej

3.3.1. Wprowadzenie: produkt gotowy, substancja czynna i materiały wyjściowe

3.3.2. Szczególne wymagania

3.3.2.1. Materiały wyjściowe

3.3.2.2. Proces wytwarzania

3.3.2.3. Charakterystyka i strategia kontroli

3.3.2.4. Substancje pomocnicze

3.3.2.5. Badania rozwojowe

3.3.2.6. Materiały odniesienia

3.4. Szczególne wymagania dotyczące produktów leczniczych terapii zaawansowanej zawierających wyroby

3.4.1. Produkt leczniczy terapii zaawansowanej zawierający wyroby określony w art. 7 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007

3.4.2. Produkty lecznicze skojarzonej terapii zaawansowanej określone w art. 2 ust. 1 lit. d) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007

4. Szczególne wymagania dotyczące modułu 4

4.1. Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej

4.2. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej

4.2.1. Farmakologia

4.2.2. Farmakokinetyka

4.2.3. Toksykologia

4.3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej

4.3.1. Farmakologia

4.3.2. Farmakokinetyka

4.3.3. Toksykologia

5. Szczególne wymagania dotyczące modułu 5

5.1. Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej

5.2. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej

5.2.1. Badania farmakokinetyczne na ludziach

5.2.2. Badania farmakodynamiczne na ludziach

5.2.3. Badania bezpieczeństwa

5.3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej

5.3.1. Produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej, których działanie opiera się na wytwarzaniu określonej(-ych) aktywnej(-ych) biocząsteczki(-ek)

5.3.2. Biodystrybucja, trwałość i długotrwałe zasiedlenie składników produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej

5.3.3. Badania bezpieczeństwa

5.4. Szczególne wymagania dla produktów inżynierii tkankowej

5.4.1. Badania farmakokinetyczne

5.4.2. Badania farmakodynamiczne

5.4.3. Badania bezpieczeństwa

Wprowadzenie i zasady ogólne

1) Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 8 i art. 10 ust. 1 przedstawia się zgodnie z wymaganiami określonymi w niniejszym załączniku i z uwzględnieniem wytycznych opublikowanych przez Komisję w publikacji pt. „Zasady dotyczące produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej", tom 2 B, informacja dla wnioskodawcy, produkty lecznicze stosowane u ludzi, prezentacja i zawartość dokumentacji, Wspólny Dokument Techniczny (CTD).

2) Dane szczegółowe i dokumenty przedstawione są w formie pięciu modułów: moduł 1 zawiera specyficzne dla Wspólnoty Europejskiej dane administracyjne; moduł 2 zawiera podsumowanie jakości, podsumowanie danych nieklinicznych i podsumowanie kliniczne; moduł 3 zawiera informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne; moduł 4 zawiera sprawozdania z badań nieklinicznych, a moduł 5 zawiera sprawozdania z badań biomedycznych. Prezentacja ta wprowadza wspólny format dla wszystkich regionów ICH([2]) (Wspólnota Europejska, Stany Zjednoczone Ameryki, Japonia). Te pięć modułów będzie przedstawionych w ścisłej zgodności z formatem, zawartością i systemem numerowania określonymi w tomie 2 B informacji dla wnioskodawcy, o której mowa powyżej.

3) Prezentacja wspólnego dokumentu technicznego WE ma zastosowanie do wszystkich rodzajów wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu bez względu na zastosowaną procedurę (tj. scentralizowana, wzajemnie uznawana lub krajowa) i niezależnie od tego, czy jest ona oparta na pełnym czy skróconym wniosku. Jest również stosowana do wszystkich rodzajów produktów zawierających nowe jednostki chemiczne (NCE), produktów radiofarmaceutycznych, pochodnych osocza, szczepionek, roślinnych produktów leczniczych itd.

4) Gromadząc dokumentację dołączaną do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wnioskodawca bierze także pod uwagę naukowe wytyczne odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych stosowanych u ludzi, przyjęte przez Komitet ds. Leków Gotowych (CPMP)

[2] Międzynarodowa konferencja w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi.

i opublikowane przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych, i inne farmaceutyczne wspólnotowe wytyczne publikowane przez Komisję w różnych tomach „Zasad dotyczących produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej".

5) W odniesieniu do jakościowej części (chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej) dokumentacji stosuje się wszystkie monografie, w tym monografie ogólne i rozdziały ogólne Farmakopei Europejskiej.

6) Proces wytwarzania spełnia wymagania dyrektywy Komisji 91/356/EWG ustanawiającej zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi([3]) oraz zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania opublikowane przez Komisję w „Zasadach dotyczących produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej", tom 4.

7) Wszystkie informacje istotne dla oceny danego produktu leczniczego dołącza się do wniosku bez względu na to, czy są korzystne czy niekorzystne dla tego produktu. W szczególności należy podać wszystkie dane szczegółowe związane z jakimkolwiek niedokończonym lub odrzuconym badaniem farmakotoksykologicznym lub klinicznym czy badaniem odnoszącym się do produktu leczniczego i/lub ukończonymi badaniami dotyczącymi wskazań terapeutycznych nieobjętych wnioskiem.

8) Wszystkie badania kliniczne przeprowadzone w obrębie Wspólnoty Europejskiej muszą być zgodne z wymaganiami dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka([4]). W trakcie oceny wniosku należy wziąć pod uwagę badania kliniczne przeprowadzone poza Wspólnotą Europejską, które dotyczą produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania we Wspólnocie Europejskiej, zaplanowane, wdrożone i raportowane zgodnie z dobrą praktyką kliniczną i zasadami etycznymi ich dotyczącymi, na podstawie zasad równoważnych z przepisami dyrektywy 2001/20/WE. Muszą być one przeprowadzone zgodnie z zasadami etycznymi, które odzwierciedla na przykład Deklaracja Helsińska.

9) Badania niekliniczne (farmakotoksykologiczne) przeprowadzane są w zgodności z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej ustanowionymi w dyrektywach Rady 87/18/EWG w sprawie harmonizacji przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do stosowania zasad dobrej praktyki laboratoryjnej i weryfikacji jej stosowania na potrzeby badań substancji chemicznych([5]) i 88/320/EWG sprawie kontroli i weryfikacji dobrej praktyki laboratoryjnej (DPL)([6]).

[3] Dz.U. L 193 z 17.7.1991, s. 30.
[4] Dz.U. L 121 z 1.5.2001, s. 34.
[5] Dz.U. L 15 z 17.1.1987, s. 29.
[6] Dz.U. L 145 z 11.6.1988, s. 35.

10) Państwa członkowskie zapewniają, by wszystkie badania na zwierzętach przeprowadzane były zgodnie z dyrektywą Rady 86/609/EWG z dnia 24 listopada 1986 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich dotyczących ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów doświadczalnych i innych celów naukowych.

11) W celu monitorowania oceny korzyści/ryzyka jakiekolwiek nowe informacje niezawarte w pierwotnym wniosku oraz wszystkie informacje dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przedkłada się właściwemu organowi. Po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jakąkolwiek zmianę danych zawartych w dokumentacji przedkłada się właściwym organom zgodnie z wymogami rozporządzeń Komisji (WE) nr 1084/2003([7]) i (WE) nr 1085/2003([8]) lub, jeśli właściwe, zgodnie z przepisami krajowymi jak również z wymaganiami z tomu 9 publikacji Komisji „Zasady dotyczące produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej".

Niniejszy załącznik jest podzielony na cztery różne części:

— Część I zawiera informacje na temat formatu wniosku, charakterystyki produktu leczniczego i oznakowania oraz wymogi dotyczące ulotek i prezentacji dla standardowych wniosków (moduły 1–5).

— Część II wprowadza odstępstwo dla „szczególnych wniosków", tj. ugruntowanych zastosowań medycznych, produktów zasadniczo podobnych, ustalonych połączeń, podobnych biologicznych produktów leczniczych, wyjątkowych okoliczności i wniosków mieszanych (część bibliograficzna i część badań własnych).

— Część III dotyczy „szczególnych wymogów wniosku" dla biologicznych produktów leczniczych (główny zbiór danych dotyczących osocza; główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego), produktów radiofarmaceutycznych, homeopatycznych produktów leczniczych, roślinnych produktów leczniczych i sierocych produktów leczniczych.

— Część IV dotyczy „produktów leczniczych terapii zaawansowanej" i zawiera szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej (przy użyciu ludzkiego systemu autologicznego, systemu alogenicznego lub ksenogennego) i produktów leczniczych terapii komórkowej pochodzenia zarówno ludzkiego jak i zwierzęcego oraz produktów leczniczych transplantacji ksenogennej.

CZĘŚĆ I

[7] Dz.U. L 159 z 27.6.2003, s. 1.
[8] Dz.U. L 159 z 27.6.2003, s. 1.

ZNORMALIZOWANE WYMAGANIA DLA DOKUMENTACJI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1. MODUŁ 1: INFORMACJE ADMINISTRACYJNE

1.1. Spis treści

Należy przedstawić wyczerpujący spis treści modułów 1–5 dokumentacji przedłożonej do celów wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

1.2. Formularz wniosku

Produkt leczniczy, który jest przedmiotem wniosku, jest zidentyfikowany za pomocą nazwy oraz nazwy substancji czynnej(-ych) łącznie z postacią farmaceutyczną, drogą podania oraz mocą i ostateczną prezentacją, włączając opakowanie.

Podana jest nazwa i adres wnioskodawcy oraz nazwa i adres wytwórców oraz miejsc związanych z różnymi etapami wytwarzania produktu (łącznie z wytwórcą produktu gotowego oraz wytwórcą(-ami) substancji czynnej(-ych)), a w stosownym przypadku nazwa i adres importera.

Wnioskodawca określa rodzaj wniosku i wskazuje, jakie próbki, jeżeli są, zostały przedłożone.

Do danych administracyjnych załącza się kopie pozwolenia na wytwarzanie, jak określono w art. 40, razem z wykazem państw, w których udzielono takiego pozwolenia, kopie wszystkich charakterystyk produktu leczniczego zgodnie z art. 11 zatwierdzonych przez państwa członkowskie oraz wykaz państw, w których wniosek został przedłożony.

Jak podkreślono w formularzu wniosku, wnioskodawcy podają między innymi szczegóły dotyczące produktu leczniczego będącego przedmiotem wniosku, podstawy prawne wniosku, proponowanego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wytwórcę(-ów), informacje o statusie sierocego produktu leczniczego, przedstawiają opinie naukowe oraz pediatryczny program badań rozwojowych.

1.3. Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotki dołączone do opakowania

1.3.1. *Charakterystyka produktu leczniczego*

Wnioskodawca proponuje charakterystykę produktu leczniczego zgodnie z art. 11 niniejszej dyrektywy.

1.3.2. *Oznakowanie i ulotka dołączona do opakowania*

Przedstawia się proponowany tekst oznakowania dla opakowania bezpośredniego i opakowania zewnętrznego jak również ulotkę dołączoną do opakowania. Muszą być one zgodne z wszystkimi obowiązkowymi pozycjami zamieszczonymi w tytule V w sprawie oznakowania produktów leczniczych stosowanych u ludzi (art. 63) i w sprawie ulotki dołączonej do opakowania (art. 59).

1.3.3. *Projekty graficzne i próbki*

Wnioskodawca dostarcza próbkę i/lub projekty graficzne opakowania bezpośredniego i opakowania zewnętrznego, etykiety i ulotki dołączone do opakowania danego produktu leczniczego.

1.3.4. *Charakterystyka produktów leczniczych już zatwierdzonych w państwach członkowskich*

Do danych administracyjnych formularza wniosku muszą być załączone kopie wszystkich charakterystyk produktu leczniczego zgodnie z art. 11 i 21, jakie zatwierdziły państwa członkowskie, w stosownych przypadkach, oraz wykaz państw, w których wniosek został złożony.

1.4. Informacje na temat ekspertów

Zgodnie z art. 12 ust. 2 eksperci muszą dostarczyć szczegółowe sprawozdania z ich uwag odnośnie do dokumentów i danych szczegółowych, które stanowią dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w szczególności dla modułów 3, 4 i 5 (dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna, dokumentacja niekliniczna oraz dokumentacja kliniczna). Eksperci mają obowiązek odnieść się do uwag do punktów krytycznych związanych z jakością produktu leczniczego i badań przeprowadzonych na zwierzętach i ludziach oraz zwrócić uwagę na wszystkie dane istotne dla oceny.

Wymagania te są spełnione przez dostarczenie ogólnego podsumowania jakości, przeglądu nieklinicznego (dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach) i przeglądu klinicznego, które są zawarte w module 2 dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Deklaracja podpisana przez ekspertów wraz z krótką informacją o ich wykształceniu, szkoleniach i doświadczeniu zawodowym musi być przedstawiona w module 1. Eksperci mają odpowiednie techniczne lub zawodowe kwalifikacje. Musi być określony zawodowy stosunek eksperta do wnioskodawcy.

1.5. **Szczególne wymagania dla różnego rodzaju wniosków**

Szczególne wymagania dla różnego rodzaju wniosków są zawarte w części II niniejszego załącznika.

1.6. **Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego**

W stosownych przypadkach wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zawierają ogólny zarys oceny ryzyka, oceniający możliwe ryzyko dla środowiska z powodu użycia i/lub usuwania produktu leczniczego i przedstawiają propozycję odpowiednich przepisów dotyczących oznakowania. Należy odnieść się do ryzyka dla środowiska związanego z uwalnianiem produktów leczniczych zawierających lub składających się z GMO (organizmy zmodyfikowane genetycznie) w rozumieniu art. 2 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/18/WE z dnia 12 marca 2001 r. w sprawie zamierzonego uwalniania do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie i uchylającej dyrektywę Rady 90/220/EWG([9]) .

Informacje dotyczące ryzyka dla środowiska przedstawia się jako dodatek do modułu 1.

Informacje przedstawia się zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/18/WE, biorąc pod uwagę wszystkie wytyczne opublikowane przez Komisję w związku z wykonaniem omawianej dyrektywy.

Informacje składają się z:

— wprowadzenia;

— kopii pisemnej zgody na zamierzone uwolnienie do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie (GMO) do celów badawczo-rozwojowych zgodnie z częścią B dyrektywy 2001/18/WE;

— informacji wymaganych w załącznikach II–IV do dyrektywy 2001/18/WE, w tym metod wykrywania i identyfikacji i niepowtarzalnego kodu GMO, a także wszelkich dodatkowych informacji dotyczących GMO lub produktu przydatnych do ocenienia ryzyka dla środowiska;

— sprawozdania z oceny ryzyka dla środowiska naturalnego (ERA) przygotowanego na podstawie informacji wyszczególnionych w załącznikach III i IV do dyrektywy 2001/18/WE i w zgodności z załącznikiem II do dyrektywy 2001/18/WE;

— uwzględniając powyższe informacje i ocenę ryzyka dla środowiska naturalnego – wniosku proponującego odpowiednią strategię zarządzania ryzykiem, która zawiera, jeśli właściwe dla GMO i przedmiotowego produktu, plan monitorowania rynku po wprowadzeniu do obrotu

[9] Dz.U. L 106 z 17.4.2001, s. 1.

i identyfikacje wszelkich specjalnych danych szczegółowych, które muszą pojawić się w charakterystyce produktu leczniczego, w ramach oznakowania i na ulotce dołączonej do opakowania;

— odpowiednich materiałów do celów informowania opinii publicznej.

Należy dołączyć: podpis autora opatrzony datą, informacja o jego wykształceniu, szkoleniach i posiadanym doświadczeniu zawodowym, oraz deklaracja autora o relacji łączących go z wnioskodawcą.

2. MODUŁ 2: PODSUMOWANIA

Niniejszy moduł ma na celu podsumowanie danych chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych, nieklinicznych i klinicznych przedstawionych w modułach 3, 4 i 5 dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i dostarczenie sprawozdań/przeglądów opisanych w art. 12 niniejszej dyrektywy.

Krytyczne punkty muszą zostać określone i przeanalizowane. Przedstawia się podsumowania oparte na faktach, w tym zestawienia tabelaryczne. Sprawozdania te zawierają odniesienia do zestawień tabelarycznych lub do informacji zawartych w głównej dokumentacji przedstawionej w module 3 (dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna), module 4 (dokumentacja niekliniczna) i module 5 (dokumentacja kliniczna).

Informacje zawarte w module 2 przedstawiane są zgodnie z formatem, zawartością i systemem numerowania określonym w tomie 2 informacji dla wnioskodawcy. Przeglądy i podsumowania odpowiadają podstawowym zasadom i wymaganiom określonym poniżej:

2.1. **Ogólny spis treści**

Moduł 2 zawiera spis treści dla naukowej dokumentacji przedłożonej w modułach 2–5.

2.2. **Wstęp**

Podawane są informacje na temat klasy farmakologicznej, sposobu działania i proponowanego zastosowania klinicznego produktu leczniczego, dla którego wnioskuje się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

2.3. **Ogólne podsumowanie jakości**

Przegląd informacji związanej z danymi chemicznymi, farmaceutycznymi i biologicznymi przedstawiany jest w ogólnym podsumowaniu jakości.

Podkreśla się kluczowe krytyczne parametry i kwestie związane z aspektami jakościowymi, jak również uzasadnienie, w przypadkach gdzie odpowiednie wytyczne nie były wykonane. Niniejszy dokument odpowiada zakresowi i zarysowi odnośnych szczegółowych danych przedstawionych w module 3.

2.4. Przegląd niekliniczny

Wymagana jest zintegrowana i krytyczna ocena nieklinicznego badania produktu leczniczego u zwierząt/*in vitro*. Dołączane są dyskusje i uzasadnienia strategii badań oraz odchyleń od właściwych wytycznych.

Z wyjątkiem biologicznych produktów leczniczych, dołącza się ocenę zanieczyszczeń i produktów degradacji zgodnie z ich potencjalnym działaniem farmakologicznym i toksykologicznym. Omawiane są implikacje wszelkich różnic w chiralności, postaci chemicznej i profilu zanieczyszczeń między składnikiem zastosowanym w badaniach nieklinicznych a produktem, który ma być dopuszczony do obrotu.

W przypadku biologicznych produktów leczniczych ocenia się porównywalność materiału zastosowanego w badaniach nieklinicznych, badaniach biomedycznych i produkcie leczniczym przeznaczonym do obrotu.

Każda nowa substancja pomocnicza musi być poddana szczególnej ocenie bezpieczeństwa.

Określa się właściwości produktu leczniczego, jakie wykazano w badaniach nieklinicznych oraz omawia się implikacje uzyskanych danych dla bezpieczeństwa produktu leczniczego w przypadku zamierzonego zastosowania klinicznego u ludzi.

2.5. Przegląd kliniczny

Celem klinicznego przeglądu jest otrzymanie krytycznej analizy danych klinicznych zawartych w klinicznym podsumowaniu i module 5. Przedstawia się podejście do klinicznego rozwoju produktu leczniczego, w tym planowanie badań krytycznych, decyzje z nimi związane i wykonanie badań.

Przedstawia się krótki przegląd klinicznych wyników badań, w tym ważne ograniczenia jak również ocenę korzyści i ryzyka opartą o wnioski z badań biomedycznych. Wymagana jest interpretacja, w jaki sposób ustalenia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzasadniają proponowaną dawkę oraz wskazania docelowe, oraz ocena tego, jak charakterystyka produktu leczniczego i inne podejścia zoptymalizują korzyści i umożliwią zarządzanie ryzykiem.

Wyjaśnia się kwestie dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa napotkane w trakcie rozwoju oraz kwestie nierozwiązane.

2.6. Podsumowanie niekliniczne

Wyniki badań farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych przeprowadzonych na zwierzętach/*in vitro* muszą być przedstawione jako podsumowanie oparte na faktach i tabelaryczne, które musi być przedstawione w następującym porządku:

— Wstęp

— Pisemne podsumowanie farmakologiczne

— Tabelaryczne podsumowanie farmakologiczne

— Pisemne podsumowanie farmakokinetyczne

— Tabelaryczne podsumowanie farmakokinetyczne

— Pisemne podsumowanie toksykologiczne

— Tabelaryczne podsumowanie toksykologiczne

2.7. Podsumowanie kliniczne

Przedstawia się szczegółowe, oparte na faktach podsumowanie informacji klinicznych na temat produktu leczniczego w module 5. Zawiera ono wyniki wszystkich badań biofarmaceutycznych, badań farmakologii klinicznej oraz badań klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa. Wymagane jest streszczenie indywidualnych badań.

Podsumowanie informacji klinicznych przedstawione jest w następującym porządku:

— Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i powiązanych metod analitycznych

— Podsumowanie badań farmakologii klinicznej

— Podsumowanie skuteczności klinicznej

— Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego

— Streszczenie indywidualnych badań

3. MODUŁ 3: CHEMICZNE, FARMACEUTYCZNE I BIOLOGICZNE INFORMACJE DOTYCZĄCE PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH CHEMICZNE I/LUB BIOLOGICZNE SUBSTANCJE CZYNNE

3.1. **Format i prezentacja**

Ogólny zarys modułu 3 jest następujący:

— Spis treści
— Ogół danych
— *Substancja czynna*
Informacje ogólne
— Nomenklatura
— Struktura
— Właściwości ogólne
Wytwarzanie
— Wytwórca
— Opis procesu wytwarzania i kontroli procesu
— Kontrola materiałów
— Kontrola etapów krytycznych i produktów pośrednich
— Walidacja i/lub ocena procesu
— Rozwój procesu wytwarzania
Charakterystyka
— Wyjaśnienie struktury i innych właściwości
— Zanieczyszczenia
Kontrola substancji czynnej
— Specyfikacja
— Procedury analityczne
— Walidacja procedur analitycznych
— Analizy serii
— Uzasadnienie specyfikacji
Wzorce lub materiały odniesienia

System zamykania pojemnika

Trwałość

— Podsumowanie trwałości i wnioski

— Protokół trwałości po zatwierdzeniu i zobowiązanie dotyczące trwałości

— Dane dotyczące trwałości

— *Gotowy produkt leczniczy*

Opis i skład produktu leczniczego

Farmaceutyczne badania rozwojowe

— Składniki produktu leczniczego

— Substancja czynna

— Substancje pomocnicze

— Produkt leczniczy

— Rozwój formulacji

— Nadwyżka wsadu

— Właściwości fizykochemiczne i biologiczne

— Rozwój procesu wytwarzania

— System zamykania pojemnika

— Cechy mikrobiologiczne

— Zgodność

Wytwarzanie

— Wytwórca

— Skład serii

— Opis procesu wytwarzania i kontroli procesu

— Kontrola etapów krytycznych i produktów pośrednich

— Walidacja i/lub ocena procesu

Kontrola substancji pomocniczych

— Specyfikacja

— Procedury analityczne

— Walidacja procedur analitycznych

— Uzasadnienie specyfikacji

— Substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego

— Nowe substancje pomocnicze

Kontrola gotowego produktu leczniczego

— Specyfikacje

— Procedury analityczne

— Walidacja procedur analitycznych

— Analizy serii

— Charakterystyka zanieczyszczeń

— Uzasadnienie specyfikacji

Wzorce lub materiały odniesienia

System zamykania pojemnika

Trwałość

— Podsumowanie trwałości i wnioski

— Protokół trwałości po zatwierdzeniu i zobowiązanie dotyczące trwałości

— Dane dotyczące trwałości

— *Dodatki*

— Obiekty i wyposażenie (tylko w przypadku biologicznych produktów leczniczych)

— Ocena bezpieczeństwa czynników przypadkowych

— Substancje pomocnicze

— *Informacje dodatkowe Wspólnoty Europejskiej*

— System walidacji procesu dla produktu leczniczego

— Wyroby medyczne

— Certyfikat(-y) zgodności

— Produkty lecznicze zawierające materiały pochodzenia zwierzęcego i/lub ludzkiego lub wytwarzane z ich zastosowaniem (procedura TSE)

— Bibliografia

3.2. **Zawartość: podstawowe zasady i wymagania**

1) Przedkładane dane chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne zawierają dla substancji czynnej(-ych) i dla gotowego produktu leczniczego wszystkie istotne informacje na temat: rozwoju, procesu wytwarzania, charakterystyki i właściwości, działań i wymagań dotyczących kontroli jakości, trwałości, a także opis składu i prezentacji gotowego produktu leczniczego.

2) Przedstawia się dwa główne zestawy informacji dotyczące odpowiednio substancji czynnej(-ych) i gotowego produktu leczniczego.

3) Niniejszy moduł dostarcza dodatkowo szczegółowe informacje na temat materiałów wyjściowych i surowców używanych w trakcie działań wytwórczych substancji czynnej(-ych) i substancji pomocniczych wprowadzonych do formulacji gotowego produktu leczniczego.

4) Wszystkie procedury i metody stosowane do celów wytwarzania i kontroli substancji czynnej i gotowego produktu leczniczego są opisane na tyle szczegółowo, aby zapewnić ich powtarzalność w badaniach kontrolnych przeprowadzanych na żądanie właściwego organu. Wszystkie procedury badań odpowiadają aktualnemu stanowi wiedzy naukowej i są walidowane. Przedstawia się wyniki badań walidacyjnych. W przypadku procedur badania zawartych w Farmakopei Europejskiej opis zastępuje się odpowiednio szczegółowym odniesieniem do monografii i rozdziału(-ów) ogólnego(-ych).

5) Monografie Farmakopei Europejskiej mają zastosowanie do wszystkich substancji, preparatów i postaci farmaceutycznych w niej występujących. W odniesieniu do innych substancji każde państwo członkowskie może wymagać przestrzegania jego własnej krajowej farmakopei.

Jednakże jeżeli materiał w Farmakopei Europejskiej lub farmakopei jednego z państw członkowskich został przygotowany za pomocą metody, która może pozostawić zanieczyszczenia niekontrolowane przez monografię farmakopei, to należy zgłaszać te zanieczyszczenia oraz ich maksymalne granice tolerancji, jak również należy opisać odpowiednią procedurę badania. W przypadkach, gdy specyfikacja zawarta w monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei krajowej państwa członkowskiego jest niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe organy mogą wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bardziej odpowiednich specyfikacji. Właściwe organy informują organy odpowiedzialne za daną farmakopeę. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza organom tej farmakopei szczegóły rzekomej niewystarczalności oraz zastosowane dodatkowe specyfikacje.

W przypadku procedur analitycznych zawartych w Farmakopei Europejskiej opis zastępuje się w każdej właściwej sekcji właściwym szczegółowym odniesieniem do monografii i rozdziału(-ów) ogólnego(-ych).

6) W przypadku gdy materiały wyjściowe i surowce, substancja(-e) czynna(-e) lub substancja(-e) pomocnicza(-e) nie zostały opisane ani w Farmakopei Europejskiej ani w farmakopei państwa członkowskiego, można zaakceptować zgodność z monografią farmakopei państwa trzeciego. W takich przypadkach wnioskodawca przedkłada kopię monografii, której towarzyszy walidacja procedur analitycznych zawartych w monografii i tłumaczenie, gdzie właściwe.

7) Jeżeli substancja czynna i/lub surowiec i materiał wyjściowy lub substancja(-e) pomocnicza(-e) są przedmiotem monografii Farmakopei Europejskiej, wnioskodawca może złożyć wniosek o certyfikat zgodności, tak by po przyznaniu go przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków,

był przedstawiony w odpowiedniej sekcji niniejszego modułu. Certyfikaty zgodności monografii Farmakopei Europejskiej są uważane za zastępujące stosowne dane w odpowiadających sekcjach opisanych w niniejszym module. Wytwórca potwierdza wnioskodawcy na piśmie, że nie zmodyfikował procesu wytwarzania od momentu przyznania certyfikatu zgodności przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków.

8) Dla wyraźnie określonej substancji czynnej wytwórca substancji czynnej lub wnioskodawca może ustalić, aby:

(i) szczegółowy opis procesu wytwarzania,

(ii) kontrolę jakości w trakcie wytwarzania i

(iii) walidacja procesu

dostarczano w oddzielnym dokumencie bezpośrednio do właściwych organów przez wytwórcę substancji czynnej, jako główny zbiór danych dotyczących substancji czynnej (ASMF).

W tym przypadku jednakże wytwórca dostarcza wnioskodawcy wszystkie dane, które mogą być dla niego niezbędne do wzięcia odpowiedzialności za produkt leczniczy. Wytwórca potwierdza wnioskodawcy na piśmie, że zapewni jednorodność między kolejnymi seriami i nie zmieni procesu wytwarzania ani specyfikacji bez poinformowania o tym wnioskodawcy. Dokumenty i dane szczegółowe wspierające wniosek o taką zmianę dostarczane są właściwym organom; te dokumenty i dane szczegółowe dostarcza się także wnioskodawcy, gdy dotyczą otwartej części głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej.

9) Szczególne środki dotyczące zapobiegania przenoszeniu zwierzęcych encefalopatii gąbczastych (materiał pochodzący od przeżuwaczy): na każdym etapie procesu wytwarzania wnioskodawca musi wykazać zgodność użytych materiałów z wytycznymi dotyczącymi minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze i z ich aktualizacjami, publikowanymi przez Komisję w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*. Wykazania zgodności z powyższymi wytycznymi dokonuje się najlepiej przez dostarczenie zalecanego certyfikatu zgodności z odpowiednią monografią Farmakopei Europejskiej, przyznanego przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków albo przez dostarczenie danych naukowych dowodzących tej zgodności.

10) Dla czynników ubocznych przedstawia się informacje oceniające ryzyko potencjalnego zanieczyszczenia czynnikami przypadkowymi niezależnie

od tego, czy są one wirusowe czy nie, jak ustanowiono w odpowiednich wytycznych, jak również w odpowiedniej ogólnej monografii i rozdziale ogólnym Farmakopei Europejskiej.

11) Jakiekolwiek urządzenia i wyposażenie, używane na każdym etapie procesu wytwarzania i czynności kontrolnych w odniesieniu do produktu leczniczego opisane są w odpowiednich szczegółach.

12) W przypadku gdy zgodnie z art. 1 ust. 8 akapit drugi lub z art. 1 ust. 9 akapit drugi rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745([10]) dany produkt podlega przepisom niniejszej dyrektywy, dokumentacja dołączana do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zawiera, o ile są dostępne, wyniki oceny zgodności części stanowiącej wyrób z odpowiednimi ogólnymi wymogami dotyczącymi bezpieczeństwa i działania określonymi w załączniku I do tego rozporządzenia, zawarte w deklaracji zgodności UE wytwórcy lub w odpowiednim certyfikacie wydanym przez jednostkę notyfikowaną, zezwalającym wytwórcy na umieszczenie na wyrobie medycznym oznakowania CE.

Jeżeli dokumentacja nie zawiera wyników oceny zgodności, o których mowa w akapicie pierwszym, i jeżeli do oceny zgodności wyrobu – w przypadku użycia osobno – wymagany jest zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2017/745 udział jednostki notyfikowanej, dany organ żąda od wnioskodawcy przedstawienia opinii w sprawie zgodności części stanowiącej wyrób z odpowiednimi ogólnymi wymogami dotyczącymi bezpieczeństwa i działania określonymi w załączniku I do tego rozporządzenia, wydanej przez jednostkę notyfikowaną wyznaczoną zgodnie z tym rozporządzeniem dla danego rodzaju wyrobu.

3.2.1. *Substancja(-e) czynna(-e)*

3.2.1.1. Ogólne informacje i informacje związane z materiałami wyjściowymi i surowcami

a) Przedstawia się informacje na temat nomenklatury substancji czynnej, włączając zalecaną międzynarodową niezastrzeżoną nazwę (INN), nazwę Farmakopei Europejskiej, w stosownych przypadkach, oraz nazwę(-y) związku(-ów) chemicznego(-ych).

Przedstawia się wzór strukturalny, włączając względną i absolutną stereochemię, wzór cząsteczkowy i masę cząsteczkową. Dla

[10] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych, zmiany dyrektywy 2001/83/WE, rozporządzenia (WE) nr 178/2002 i rozporządzenia (WE) nr 1223/2009 oraz uchylenia dyrektyw Rady 90/385/EWG i 93/42/EWG (Dz.U. L 117 z 5.5.2017, s. 1).

biotechnologicznych produktów leczniczych w stosownych przypadkach przedstawia się schematyczną sekwencję aminokwasów i masę cząsteczkową.

Przedstawia się wykaz fizykochemicznych i innych istotnych właściwości substancji czynnej, w tym aktywność biologiczną w przypadku biologicznych produktów leczniczych.

b) Do celów niniejszego załącznika materiały wyjściowe oznaczają wszystkie materiały, z których substancja czynna jest wytwarzana lub ekstrahowana.

W przypadku biologicznych produktów leczniczych materiały wyjściowe oznaczają jakiekolwiek substancje pochodzenia biologicznego takie jak drobnoustroje, organy i tkanki, pochodzenia roślinnego albo zwierzęcego, komórki lub płyny (w tym krew lub osocze) pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego oraz biotechnologiczne konstrukcje komórkowe (substraty komórkowe, zarówno rekombinowane jaki i nie, w tym komórki pierwotne).

Biologiczny produkt leczniczy to produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna. Substancja biologiczna to substancja produkowana lub ekstrahowana ze źródła biologicznego, a do jej scharakteryzowania i oznaczenia jej jakości wymagane jest połączenie badań fizyko-chemiczno-biologicznych, wraz z procesem produkcyjnym i kontrolą. Następujące należy uznać za biologiczne produkty lecznicze: immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze na bazie ludzkiej krwi i ludzkiego osocza, zdefiniowane odpowiednio w art. 1 pkt 4 i 10; produkty lecznicze objęte zakresem części A załącznika do rozporządzenia (EWG) nr 2309/93; produkty lecznicze terapii zaawansowanej, zdefiniowane w części IV niniejszego załącznika.

Jakiekolwiek inne substancje używane do wytwarzania lub ekstrahowania substancji czynnej(-ych), lecz z których ta substancja nie pochodzi bezpośrednio, takie jak odczynniki, pożywki, płodowa surowica cielęca, dodatki, bufory stosowane w chromatografii itd., są znane jako surowce.

3.2.1.2. P r o c e s w y t w a r z a n i a s u b s t a n c j i c z y n n e j (- y c h)

a) Opis procesu wytwarzania substancji czynnej stanowi zobowiązanie wnioskodawcy w związku z wytwarzaniem substancji czynnej. Na potrzeby odpowiedniego opisu procesu wytwarzania i kontroli procesu przedstawia się stosowne informacje, jak określono w wytycznych opublikowanych przez Agencję.

b) Wymienia się w wykazie wszystkie materiały niezbędne do wytworzenia substancji czynnej(-ych), określając, gdzie materiał jest użyty w procesie. Przedstawia się informacje o jakości i kontroli tych materiałów.

Przedstawia się informacje wykazujące, że materiały spełniają normy właściwe do ich zamierzonego zastosowania.

Surowce wymienia się w wykazie, a ich jakość i kontrole muszą być także udokumentowane.

Przedstawia się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego wytwórcy, w tym wytwórców kontraktowych, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub obiekt, w którym odbywa się wytwarzanie i badanie.

c) Dla biologicznych produktów leczniczych stosuje się poniższe dodatkowe wymagania.

Opisuje się i dokumentuje pochodzenie i historię materiałów wyjściowych.

Odnośnie do szczególnych środków dotyczących zapobiegania przenoszeniu się zwierzęcej encefalopatii gąbczastej wnioskodawca musi wykazać, że substancja czynna spełnia wymagania wytycznych dotyczących minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze oraz ich aktualizacji, publikowanych przez Komisję w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

W przypadku korzystania z banku komórek wskazuje się właściwości komórki, aby wykazać, że pozostały niezmienione na poziomie pasażowania stosowanym w produkcji i później.

Materiały posiewowe, banki komórek, pule surowicy lub osocza i inne materiały pochodzenia biologicznego oraz, w każdym przypadku, gdy będzie to możliwe, materiały, z których zostały pozyskane, badane są na obecność czynników przypadkowych.

Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników przypadkowych jest nieunikniona, materiał używany jest jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie oraz/lub inaktywację, co musi zostać poddane walidacji.

W każdym przypadku, gdy to możliwe, produkcja szczepionek opiera się na systemie serii posiewowych oraz na ustanowionych bankach komórek. Dla szczepionek bakteryjnych i wirusowych przedstawia się właściwości czynnika zakaźnego na posiewie. Dodatkowo dla żywych szczepionek trwałość właściwości atenuacji przedstawia się na posiewie; jeżeli ten

dowód nie jest wystarczający, właściwości atenuacji muszą być także przedstawione na etapie produkcyjnym.

Dla produktów leczniczych pochodzących z krwi ludzkiej lub osocza pochodzenie i kryteria oraz procedury pobierania, transportu i przechowywania materiału wyjściowego są opisane i udokumentowane zgodnie z przepisami ustanowionymi w części III niniejszego załącznika.

Należy opisać obiekty wytwórcze i wyposażenie.

d) W stosownych przypadkach przedstawia się badania i kryteria akceptacji przeprowadzane na każdym krytycznym etapie, informacje o jakości i kontroli produktów pośrednich oraz walidacji procesu i/lub badaniach oceniających.

e) Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników przypadkowych jest nieunikniona, materiał używany jest jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie i/lub inaktywację, co musi zostać poddane walidacji.

f) Przedstawia się opis i uzasadnienie znaczących zmian dokonanych w procesie wytwarzania podczas rozwoju i/lub miejscu wytwarzania substancji czynnej.

3.2.1.3. C h a r a k t e r y s t y k a s u b s t a n c j i c z y n n e j (-y c h)

Przedstawia się dane obrazujące strukturę i inne właściwości substancji czynnej(-ych).

Przedstawia się potwierdzenie struktury substancji czynnej(-ych) w oparciu o dowolne metody fizykochemiczne i/lub immunochemiczne i/lub biologiczne, jak również informacje o zanieczyszczeniach.

3.2.1.4. K o n t r o l a s u b s t a n c j i c z y n n e j (- y c h)

Przedstawia się szczegółowe informacje o specyfikacjach stosowanych w rutynowej kontroli substancji czynnych, uzasadnienie wyboru tych specyfikacji, metody analiz i ich walidację.

Przedstawia się wyniki kontroli przeprowadzonych na poszczególnych seriach wytworzonych w trakcie rozwoju.

3.2.1.5. W z o r c e l u b m a t e r i a ł y o d n i e s i e n i a

Preparaty odniesienia i wzorce są identyfikowane i opisywane w szczegółach. W stosownych przypadkach stosuje się chemiczny i biologiczny materiał odniesienia z Farmakopei Europejskiej.

3.2.1.6. P o j e m n i k i s y s t e m z a m y k a n i a s u b s t a n c j i c z y n n e j

Przedstawia się opis pojemnika i systemu(-ów) zamykania oraz ich specyfikacje.

3.2.1.7. T r w a ł o ś ć s u b s t a n c j i c z y n n e j (- y c h)

a) Podsumowuje się rodzaje przeprowadzonych badań, stosowane protokoły oraz wyniki badań.

b) Szczegółowe wyniki badań trwałości, w tym informacje o stosowanych procedurach analitycznych używanych do generacji danych i walidacji tych procedur są przedstawiane w odpowiednim formacie.

c) Przedstawia się protokół trwałości po dopuszczeniu do obrotu i zobowiązanie dotyczące trwałości

3.2.2. *Gotowy produkt leczniczy*

3.2.2.1. O p i s i s k ł a d g o t o w e g o

p r o d u k t u l e c z n i c z e g o

Przedstawia się opis gotowego produktu leczniczego i jego składu. Informacja zawiera opis postaci farmaceutycznej i składu ze wszystkimi elementami gotowego produktu leczniczego, ich ilość na jednostkę podstawową, funkcje:

— elementów substancji czynnej(-ych),

— elementów substancji pomocniczych, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, w tym substancji barwiących, konserwantów, adjuwantów, stabilizatorów, zagęszczaczy, emulgatorów, środków aromatyzujących i substancji aromatycznych itd.,

— elementów – przeznaczonych do przyjmowania drogą pokarmową lub w inny sposób podania pacjentowi – zewnętrznego pokrycia produktu leczniczego (kapsułki twarde, kapsułki miękkie, kapsułki doodbytnicze, tabletki drażowane, tabletki powlekane itp.),

— te dane szczegółowe są uzupełnione wszelkimi odnośnymi danymi dotyczącymi rodzaju pojemnika oraz w stosownych przypadkach sposobu jego zamykania, wraz ze szczegółami dotyczącymi wyrobu, za pomocą

którego produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany oraz który jest dostarczany wraz z produktem leczniczym.

„Powszechna terminologia” stosowana przy opisywaniu elementów produktów leczniczych, bez względu na zastosowania innych przepisów art. 8 ust. 3 lit. c), oznacza:

— w odniesieniu do substancji, które występują w Farmakopei Europejskiej, lub, jeżeli nie występują, w farmakopei krajowej jednego z państw członkowskich – tytuł główny na początku danej monografii, z odniesieniem do danej farmakopei,

— w odniesieniu do innych substancji – międzynarodową niezastrzeżoną nazwę (INN) zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia, lub, w przypadku jej braku, dokładne naukowe oznaczenie; w przypadku substancji, które nie posiadają międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego oznaczenia – opis, jak i z czego zostały przygotowane, w stosownych przypadkach z dodatkiem innych istotnych szczegółów,

— w odniesieniu do substancji barwiących – określenie za pomocą kodu „E” przypisanego im w dyrektywie Rady 78/25/EWG z dnia 12 grudnia 1977 r. w sprawie zbliżania ustawodawstw państw członkowskich dotyczących substancji barwiących, które mogą być dodawane do produktów leczniczych([11]) i/lub dyrektywie 94/36/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 30 czerwca 1994 r. w sprawie barwników używanych w środkach spożywczych([12]).

W celu podania „składu ilościowego” substancji czynnej(-ych) gotowego produktu leczniczego konieczne jest, w zależności od danej postaci farmaceutycznej, podanie masy lub liczby jednostek aktywności biologicznej na jednostkę dawki lub na jednostkę masy albo objętości każdej substancji czynnej.

Substancje czynne obecne w postaci związków lub pochodnych są opisane ilościowo przez ich masę całkowitą, a jeżeli jest to niezbędne lub istotne, przez masę jednostki lub jednostek aktywnych w cząsteczce.

Dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną, która jest przedmiotem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w którymkolwiek państwie członkowskim po raz pierwszy, określenie ilościowe substancji czynnej, która jest solą lub wodzianem, jest

[11] Dz.U. L 11 z 14.1.1978, s. 18.
[12] Dz.U. L 237 z 10.9.1994, s. 13.

systematycznie wyrażone masą jednostki lub jednostek aktywnych w cząsteczce. Wszystkie późniejsze produkty lecznicze dopuszczone w państwach członkowskich muszą posiadać skład ilościowy stwierdzony dla tej samej substancji czynnej w taki sam sposób.

Jednostki aktywności biologicznej są stosowane w odniesieniu do substancji, które nie mogą być określone cząsteczkowo. W przypadku gdy jednostka międzynarodowa aktywności biologicznej została określona przez Światową Organizację Zdrowia, należy ją zastosować. W przypadku braku określenia tej jednostki międzynarodowej należy określić jednostki aktywności biologicznej w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności substancji, stosując w stosownych przypadkach jednostki Farmakopei Europejskiej.

3.2.2.2. R o z w ó j l e k ów

Niniejszy rozdział poświęcony jest informacjom o badaniach w zakresie rozwoju prowadzonych w celu ustalenia, że postać farmaceutyczna, formulacja, proces wytwarzania, system zamykania pojemnika, cechy mikrobiologiczne i instrukcje stosowania są właściwe do zamierzonego zastosowania wyszczególnionego w dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Badania opisane w niniejszym rozdziale są odmienne od rutynowych badań kontrolnych prowadzonych zgodnie ze specyfikacją. Parametry krytyczne formulacji i cechy procesu, które wpływają na odtwarzalność serii, działanie produktu leczniczego i jakość produktu leczniczego, muszą być zidentyfikowane i opisane. Dodatkowe dane pomocnicze w stosownych przypadkach odnoszą się do odpowiednich rozdziałów modułu 4 (sprawozdania z badań nieklinicznych) i modułu 5 (sprawozdania z badań biomedycznych) dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

a) Zgodność substancji czynnej z substancjami pomocniczymi jak również kluczowe fizykochemiczne właściwości substancji czynnej, które mogą wpływać na działanie produktu gotowego lub zgodność różnych substancji czynnych w przypadku łączenia produktów, jest udokumentowana.

b) Wybór substancji pomocniczych, w szczególności związany z ich odnośnymi funkcjami i stężeniem, jest udokumentowany.

c) Przedstawia się opis rozwoju produktu gotowego, uwzględniając proponowaną drogę podania i stosowanie.

d) Należy uzasadnić wszelkie nadwyżki wsadu w formulacji.

e) Tak dalece, jak dotyczy to właściwości fizykochemicznych i biologicznych, jakikolwiek parametr istotny dla działania produktu gotowego jest przedstawiony i udokumentowany.

f) Przedstawia się wybór i optymalizację procesu wytwarzania, jak również różnice między procesem wytwarzania stosowanym do produkcji głównych serii klinicznych a procesem stosowanym do wytwarzania proponowanego gotowego produktu leczniczego.

g) Zgodność pojemnika i systemu zamykania stosowanego do przechowywania, wysyłanie oraz stosowanie produktu gotowego muszą być udokumentowane. Należy rozważyć możliwe oddziaływania produktu leczniczego z pojemnikiem.

h) Cechy mikrobiologiczne postaci farmaceutycznej w zależności od produktu sterylnego i niesterylnego są zgodne z Farmakopeą Europejską i zgodnie z nią opisane.

i) W celu dostarczenia właściwej i pomocniczej informacji do celów oznakowania, należy udokumentować zgodność produktu gotowego z rozcieńczalnikiem(-ami) do odtwarzania lub wyrobami dozującymi.

3.2.2.3. P r o c e s w y t w a r z a n i a g o t o w e g o p r o d u k t u l e c z n i c z e g o

a) Opis metody wytwarzania dołączony do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 8 ust. 3 lit. d) sporządzony jest w taki sposób, aby podać odpowiednie streszczenie charakteru podejmowanych działań.

W tym celu zawiera on co najmniej:

— uwagi dotyczące różnych etapów wytwarzania, włączając kontrolę procesu i odpowiadające kryteria akceptacji, tak aby można było ocenić, czy proces stosowany przy produkcji postaci farmaceutycznej mógł doprowadzić do niepożądanych zmian w elementach produktu,

— w przypadku wytwarzania ciągłego – wszystkie szczegóły dotyczące środków ostrożności wprowadzonych w celu zapewnienia jednorodności produktu gotowego,

— badania eksperymentalne walidujące proces wytwarzania, gdy jest stosowana niestandardowa metoda wytwarzania, lub gdy jest to krytyczne dla produktu,

— w przypadku sterylnych produktów leczniczych – szczegóły procesu sterylizacji i/lub zastosowanych procedur aseptycznych,

— szczegółowy skład serii.

Przedstawia się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego wytwórcy, w tym wytwórców kontraktowych, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub obiekt, w którym odbywa się wytwarzanie i badanie.

b) Dołączane są szczegółowe dane odnoszące się do badań kontrolnych produktu, które mogą być przeprowadzane na etapie pośrednim procesu wytwarzania, w celu zapewnienia stabilności procesu produkcyjnego.

Badania te są istotne dla sprawdzania zgodności produktu leczniczego z wzorem, gdy w drodze wyjątku wnioskodawca proponuje analityczną metodę badania produktu gotowego, która nie obejmuje oznaczenia wszystkich substancji czynnych (lub wszystkich elementów substancji pomocniczej, które podlegają tym samym wymaganiom co substancje czynne).

To samo stosuje się do przypadku, gdy kontrola jakości produktu gotowego zależy od badań kontrolnych w trakcie procesu, zwłaszcza jeżeli produkt leczniczy jest zasadniczo określony metodą przygotowania.

c) Przedstawia się opis, dokumentację i wyniki badań walidacyjnych dla etapów krytycznych lub oznaczeń krytycznych stosowanych w procesie wytwarzania.

3.2.2.4. K o n t r o l a s u b s t a n c j i p o m o c n i c z y c h

a) Wszystkie materiały potrzebne w celu wytworzenia substancji pomocniczej(-ych) wymienione są na wykazie określającym, gdzie każdy materiał jest używany w procesie. Przedstawia się informacje o jakości i kontroli tych materiałów. Przedstawia się informacje wykazujące, że materiały spełniają normy właściwe do ich zamierzonego zastosowania.

Substancje barwiące muszą spełniać, we wszystkich przypadkach, wymagania dyrektywy 78/25/EWG i/lub dyrektywy 94/36/WE. Dodatkowo substancje barwiące muszą spełniać kryteria czystości ustanowione w dyrektywie 95/45/WE ze zmianami.

b) Dla każdej substancji pomocniczej podaje się specyfikację oraz jej uzasadnienie. Procedury analityczne są opisane i należycie zwalidowane.

c) Szczególną uwagę należy zwrócić na substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego.

Odnośnie do szczególnych środków mających na celu zapobieganie przenoszeniu zwierzęcej encefalopatii gąbczastej, wnioskodawca musi wykazać, także dla substancji pomocniczych, że produkt leczniczy jest wytwarzany zgodnie z wytycznymi dotyczącymi minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze i z ich aktualizacjami, publikowanymi przez Komisję w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Wykazania zgodności ze wspomnianymi wytycznymi dokonuje się najlepiej przez przedłożenie certyfikatu zgodności z odpowiednią monografią na temat pasażowalnych encefalopatii gąbczastych Farmakopei Europejskiej, albo przez przedłożenie danych naukowych potwierdzających zgodność.

d) Nowe substancje pomocnicze:

Dla substancji pomocniczej użytej po raz pierwszy w produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania przedstawia się zgodnie z opisanym uprzednio formatem dla substancji czynnych wszystkie dane szczegółowe wytwarzania, charakterystykę i kontrole, wraz z odniesieniami do pomocniczych danych na temat bezpieczeństwa, zarówno nieklinicznych jak i klinicznych.

Przedstawia się dokument zawierający szczegółowe informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne. Wspomniane informacje muszą są formatowane w taki sam sposób jak w rozdziale poświęconym substancjom czynnym modułu 3.

Informacje na temat nowej substancji pomocniczej mogą być przedstawiane jako samodzielny dokument zgodny z formatem opisanym w poprzednich akapitach. Gdy wnioskodawca nie jest wytwórcą nowej substancji pomocniczej, wspomniany samodzielny dokument jest udostępniany wnioskodawcy do celów przedłożenia go właściwemu organowi.

Dodatkowe informacje na temat badań toksyczności nowej substancji pomocniczej przestawia się w module 4 dokumentacji.

Badania biomedyczne przedstawia się w module 5.

3.2.2.5. Kontrola gotowego produktu leczniczego

Do celów kontroli gotowego produktu leczniczego seria gotowego produktu leczniczego zawiera wszystkie jednostki postaci farmakologicznej, które są wykonane z tej samej początkowej ilości materiału i które przeszły ten sam ciąg działań wytwórczych i/lub sterylizacyjnych lub, w przypadku produkcji ciągłej, wszystkie jednostki wytworzone w danym okresie.

Jeżeli nie istnieje właściwe uzasadnienie, to maksymalne dopuszczalne odchylenie od zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym nie może przekraczać w momencie wytwarzania ± 5 %.

Przedstawia się szczegółowe informacje o specyfikacji (zwolnienie, okres trwałości), uzasadniając ich wybór, metody analiz i ich walidację.

3.2.2.6. Wzorce lub materiały odniesienia

Preparaty odniesienia i wzorce używane do badań gotowego produktu leczniczego określane są i szczegółowo opisywane, o ile uprzednio nie podano ich w sekcji związanej z substancją czynną.

3.2.2.7. Pojemniki zamknięcie gotowego produktu leczniczego

Przedstawia się opis pojemnika i systemu(-ów) zamykania, w tym identyfikację każdego materiału opakowania bezpośredniego i jego specyfikację. Specyfikacje muszą zawierać opis i identyfikację. Gdzie właściwe, dołącza się metody niefarmakopealne (z walidacją).

Dla niefunkcjonalnych materiałów opakowań zewnętrznych przedstawia się tylko skrótowy opis. Dla funkcjonalnych materiałów opakowań zewnętrznych dodatkowo przedstawia się informacje o materiale.

3.2.2.8. Trwałość gotowego produktu leczniczego

a) Podsumowuje się wykonane rodzaje badań, użyte protokoły i wyniki badań.

b) Szczegółowe wyniki badań trwałości, w tym informacje o stosowanych procedurach analitycznych używanych do generacji danych i walidacji tych procedur, przedstawiane są we właściwym formacie; w przypadku szczepionek przedstawia się informacje o łącznej trwałości, w miarę potrzeb.

c) Przedstawia się protokół trwałości po dopuszczeniu do obrotu i zobowiązanie dotyczące trwałości.

4. MODUŁ 4: SPRAWOZDANIA Z BADAŃ NIEKLINICZNYCH

4.1. **Format i prezentacja**

Ogólny zarys modułu 4 jest następujący:

— Spis treści

— Sprawozdania z badań

— *Farmakologia*

— Pierwotna farmakodynamika

— Wtórna farmakodynamika

— Farmakologia bezpieczeństwa

— Wzajemne oddziaływania farmakodynamiczne

— *Farmakokinetyka*

— Metody analityczne i sprawozdania z walidacji

— Wchłanianie

— Dystrybucja

— Metabolizm

— Wydalanie

— Wzajemne oddziaływania farmakokinetyczne (niekliniczne)

— Inne badania farmakokinetyczne

— *Toksykologia*

— Toksyczność po podaniu jednorazowym

— Toksyczność po podaniu wielokrotnym

— Genotoksyczność

— *In vitro*

— *In vivo* (w tym pomocnicza ocena badań toksykokinetycznych)

— Rakotwórczość

— Badania długoterminowe

— Badania krótko- lub średnioterminowe

— Inne badania

— Działanie szkodliwe na rozrodczość i toksyczność rozwojowa

— Płodność i wczesny rozwój zarodka

— Rozwój zarodka i płodu

— Rozwój przed- i pourodzeniowy

— Badania obejmujące podanie produktu leczniczego potomstwu (zwierzęta niedojrzałe) lub dalszą ocenę potomstwa

— Tolerancja miejscowa

— *Inne badania toksyczności*

— Antygenowość

— Immunotoksyczność

— Badania mechanizmu działania

— Uzależnienie

— Metabolity

— Zanieczyszczenia

— Inne

— Bibliografia

4.2. **Zawartość: podstawowe zasady i wymagania**

Zwraca się specjalną uwagę na następujące wybrane elementy:

1) Badania farmakologiczne i toksykologiczne muszą wykazać:

a) potencjalną toksyczność produktu leczniczego oraz wszelkie niebezpieczne lub niepożądane skutki toksyczne, które mogą wystąpić w przypadku stosowania u ludzi przy zastosowaniu proponowanych warunków; powinno to być oceniane w odniesieniu do warunków patologicznych, których dotyczy;

b) farmakologiczne właściwości produktu, w relacji zarówno jakościowej jak i ilościowej do proponowanego zastosowania na ludziach. Wszystkie wyniki muszą być wiarygodne i ogólnego zastosowania. W stosownych przypadkach przy planowaniu metod eksperymentalnych oraz przy ocenie wyników stosuje się procedury matematyczne i statystyczne.

Dodatkowo, konieczne jest podanie klinicystom informacji o terapeutycznym i toksykologicznym potencjale produktu.

2) Możliwe jest, że w przypadku biologicznych produktów leczniczych takich jak immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi i osocza wymagania niniejszego modułu trzeba będzie dostosować do poszczególnych produktów; dlatego wnioskodawca uzasadnia przeprowadzany program badawczy.

Przy ustanawianiu programu badawczego bierze się pod uwagę, co następuje:

wszystkie badania wymagające wielokrotnego podania produktu planowane są z uwzględnieniem możliwego wystąpienia przeciwciał i spowodowanych przez nie zakłóceń;

uwzględnia się badanie funkcji rozrodczych, toksyczności dla zarodka/płodu i toksyczności okołoporodowej, działania mutagennego i rakotwórczego. W przypadkach gdy takie działanie przypisuje się elementom innym niż substancja czynna, badanie można zastąpić walidacją ich usunięcia.

3) Badana jest toksykologia i farmakokinetyka substancji pomocniczej użytej po raz pierwszy na w dziedzinie farmaceutyki.

4) Tam, gdzie jest możliwa znacząca degradacja w trakcie przechowywania produktu leczniczego, należy uwzględnić toksykologię produktów degradacji.

4.2.1. *Farmakologia*

Badanie farmakologiczne należy prowadzić według dwóch odrębnych sposobów postępowania.

— Po pierwsze, działania odnoszące się do proponowanego zastosowania terapeutycznego są odpowiednio zbadane i opisane. Tam, gdzie możliwe, stosuje się rozpoznane i zwalidowane oznaczenia zarówno *in vivo* jak i *in vitro*. Nowe techniki eksperymentalne muszą być opisane na tyle szczegółowo, by można je było powtórzyć. Wyniki muszą być wyrażone ilościowo, z zastosowaniem na przykład krzywych dawka-efekt, krzywych czas-odpowiedź itp. Gdzie możliwe, dokonuje się porównań z danymi odnoszącymi się do substancji o podobnym działaniu terapeutycznym.

— Po drugie, wnioskodawca bada potencjalne niepożądane skutki farmakodynamiczne substancji dla funkcji fizjologicznych. Badania te prowadzi się przy narażeniu w przewidzianym terapeutycznie zakresie i powyżej. Techniki eksperymentalne, poza tymi, które są procedurami standardowymi, muszą być opisane tak szczegółowo, by dały się powtórzyć, a badacz ustala ich ważność. Wszystkie podejrzane zmiany reakcji wynikające z wielokrotnego podania są badane.

W odniesieniu do wzajemnych oddziaływań farmakodynamicznych produktu leczniczego decyzja o przeprowadzeniu badań połączeń substancji czynnych może zostać podjęta w oparciu przesłanki farmakologiczne albo

wskazania efektu terapeutycznego. W pierwszym przypadku badania farmakodynamiczne wykazują te wzajemne oddziaływania, które mogą stanowić wartościową kombinację w zastosowaniu terapeutycznym. W drugim przypadku, gdy uzasadnienie naukowe dla połączenia produktów leczniczych uzyskuje się poprzez eksperymenty terapeutyczne, badanie określa, czy oczekiwane skutki połączenia mogą być wykazane na zwierzętach, oraz bada się co najmniej znaczenie wszystkich skutków ubocznych.

4.2.2. *Farmakokinetyka*

Farmakokinetyka oznacza badania losu substancji czynnej i jej metabolitów w obrębie organizmu i obejmuje badania wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu (biotransformacji) i wydalania tych substancji.

Badania tych różnych faz prowadzone są głównie za pomocą metod fizycznych, chemicznych lub ewentualnie biologicznych, oraz przez obserwację rzeczywistego działania farmakodynamicznego samej substancji.

Informacja o dystrybucji i usuwaniu jest konieczna we wszystkich przypadkach, gdzie takie dane są niezbędne do określenia dawkowania dla ludzi, i w odniesieniu do substancji chemoterapeutycznych (antybiotyki itp.) oraz substancji, których stosowanie zależy od ich niefarmakodynamicznego działania (na przykład liczne środki diagnostyczne itp.).

Można również prowadzić badania *in vitro*, których przewaga polega na możliwości wykorzystania ludzkiego materiału dla porównania z materiałem zwierzęcym (tj. wiązanie białek, metabolizm, interakcja leków).

Konieczne są badania farmakokinetyczne wszystkich substancji farmakologicznie czynnych. W przypadku nowych połączeń znanych substancji, które badano zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy, badania farmakokinetyczne nie muszą być wymagane, jeżeli badania toksyczności i eksperymentowanie terapeutyczne usprawiedliwiają ich pominięcie.

Program farmakokinetyczny jest tak zaplanowany, by umożliwić porównanie i ekstrapolacje między zwierzęciem a człowiekiem.

4.2.3. *Toksykologia*

a) Toksyczność po podaniu jednorazowym

Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym oznacza jakościowe i ilościowe badanie reakcji toksycznych powstałych po jednorazowym podaniu substancji czynnej lub substancji czynnych zawartych w produkcie

leczniczym, w proporcjach i stanie fizykochemicznym, w którym są obecne w rzeczywistym produkcie.

Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym musi być przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję.

b) Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym zmierzają do ujawnienia wszelkich fizjologicznych i/lub anatomopatologicznych zmian wywołanych przez wielokrotne podanie badanej substancji czynnej lub połączenie badanych substancji czynnych i ustalenia, jak te zmiany są związane z dawkowaniem.

Ogólnie pożądane jest przeprowadzenie dwóch badań: jednego krótkoterminowego, trwającego od dwóch do czterech tygodni, drugiego długookresowego. Czas trwania tego ostatniego zależy od warunków zastosowania klinicznego. Jego celem jest opisanie potencjalnych skutków niepożądanych, na które należy zwrócić uwagę w badaniach biomedycznych. Czas trwania jest zdefiniowany w odpowiednich wytycznych publikowanych przez Agencję.

c) Genotoksyczność

Celem badania działania mutagennego i klastogennego jest ujawnienie zmian, które może powodować substancja w materiale genetycznym osobników albo komórek. Substancje mutagenne mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia, gdyż narażenie na mutagen niesie ryzyko powstania mutacji germinalnej z możliwością dziedzicznego zaburzenia, a także ryzyko wystąpienia mutacji somatycznych, w tym mutacji prowadzących do nowotworu. Badania takie są obowiązkowe dla wszystkich nowych substancji.

d) Rakotwórczość

Badanie na ujawnienie skutków rakotwórczych zwykle są wymagane:

1. Badania są wykonywane dla wszystkich produktów leczniczych, dla których jest oczekiwane zastosowanie kliniczne w dłuższym okresie życia pacjenta w sposób ciągły albo wielokrotnie w sposób okresowy.

2. Badania te są zalecane dla produktów leczniczych, jeżeli istnieją obawy dotyczące ich działania rakotwórczego, na przykład w związku z produktem tej samej klasy lub o podobnej strukturze, lub na podstawie dowodów w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym.

3. Badania z jednoznacznie genotoksycznymi związkami nie są potrzebne, gdyż istnieje domniemanie, że są międzygatunkowymi czynnikami rakotwórczymi stanowiącymi zagrożenie dla ludzi. Jeżeli taki produkt leczniczy zamierza się podawać przewlekle ludziom, może być konieczne przeprowadzenie badań toksyczności przewlekłej w celu wykrycia wczesnych tumorogenności.

e) Działanie szkodliwe na rozrodczość i toksyczność rozwojowa

Należy przeprowadzić właściwe badania osłabienia funkcji rozrodczych u samców i samic jak również badania szkodliwych skutków dla potomstwa.

Badania te obejmują badania działania na funkcje rozrodcze na dorosłych samcach lub samicach, badania skutków toksycznych i teratogennych na wszystkich etapach rozwoju od zapłodnienia do dojrzałości płciowej, jak również działania utajone, gdy badany produkt leczniczy podano samicy podczas ciąży.

Pominięcie tych badań musi być właściwie uzasadnione.

W zależności od wskazanego zastosowania produktu leczniczego mogą być wymagane dodatkowe badania skierowane na rozwój, gdy podaje się produkt leczniczy potomstwu.

Badania toksyczności zarodka/płodu zwykle prowadzi się na dwóch gatunkach ssaków, z których jeden nie może być gryzoniem. Badania okołoporodowe i pourodzeniowe przeprowadza się przynajmniej na jednym gatunku. Jeżeli wiadomo, że metabolizm produktu leczniczego u danego gatunku jest podobny do metabolizmu człowieka, pożądane jest, by włączyć do badań ten gatunek. Jest również pożądane, by jeden z gatunków był taki sam jak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym.

Przy projektowaniu badań należy brać pod uwagę stan wiedzy naukowej w momencie składania wniosku.

f) Tolerancja miejscowa

Celem badania tolerancji miejscowej jest stwierdzenie, czy produkty lecznicze (zarówno substancje czynne jak i substancje pomocnicze) są tolerowane w miejscach ciała, które mogą wchodzić w kontakt z produktem leczniczym w wyniku jego podania w zastosowaniu klinicznym. Strategia badania jest taka, aby wszelkie skutki mechaniczne podania lub czysto fizykochemiczne działania produktu odróżniały się od toksykologicznych lub farmakodynamicznych.

Badanie miejscowej tolerancji prowadzone jest z preparatem rozwijanym do celów stosowania u ludzi, z użyciem nośnika i/lub substancji pomocniczych w badaniu grupy kontrolnej. Kontrole dodatnie/substancje odniesienia należy włączyć do badań, jeśli konieczne.

Zaplanowanie badań tolerancji miejscowej (wybór gatunków, czas trwania, częstotliwość i droga podania oraz dawki) zależy od problemu, jaki ma być zbadany, i proponowanych warunków podania w zastosowaniu klinicznym. W stosownych przypadkach badana jest odwracalność miejscowych zmian patologicznych.

Badania na zwierzętach można zastąpić zwalidowanymi badaniami *in vitro* pod warunkiem, że wyniki badań są porównywalnej jakości i przydatności w celu oszacowania bezpieczeństwa.

Dla chemikaliów nanoszonych na skórę (np. skórnych, odbytniczych, pochwowych) należy ocenić potencjalne działanie uczulające na skórę w co najmniej jednym z bieżąco dostępnych systemów badań (oznaczenie na świnkach morskich lub test lokalnych węzłów chłonnych).

5. MODUŁ 5: SPRAWOZDANIA Z BADAŃ BIOMEDYCZNYCH

5.1. Format i prezentacja

Ogólny zarys modułu 5 jest następujący:

— Spis treści sprawozdań z badań biomedycznych

— Tabelaryczny wykaz wszystkich badań biomedycznych

— Sprawozdania z badań biomedycznych

  — *Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych*

    — Sprawozdania z badań biodostępności

    — Sprawozdania z badań porównawczych biodostępności i biorównoważności

    — Sprawozdanie z badania korelacji *in vitro – in vivo*

— Sprawozdania z metod analitycznych i bioanalitycznych

— *Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego*

— Sprawozdania z badań wiązania z białkami osocza

— Sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i wzajemnego oddziaływania z lekami

— Sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego

— *Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi*

— Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u uczestników zdrowych

— Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u pacjentów

— Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników wewnętrznych

— Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników zewnętrznych

— Sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej

— Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi

— Sprawozdania z badań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych/farmakodynamicznych u uczestników zdrowych

— Sprawozdania z badań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych/farmakodynamicznych u pacjentów

— *Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa*

— Sprawozdania z badań biomedycznych kontrolowanych odpowiednich do wnioskowanego wskazania

— Sprawozdania z badań biomedycznych niekontrolowanych

— Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania obejmujące każdą sformalizowaną analizę zbiorczą, metaanalizę i analizę pomostową

— Sprawozdania z innych badań

— *Sprawozdania z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu*

— Bibliografia

5.2. **Zawartość: podstawowe zasady i wymagania**

Zwraca się specjalną uwagę na następujące wybrane elementy:

a) Kliniczne dane szczegółowe, które mają być dostarczone na podstawie art. 8 ust. 3 lit. i) i art. 10 ust. 1, muszą umożliwiać sformułowanie wystarczająco uzasadnionej i naukowo potwierdzonej opinii, czy produkt leczniczy spełnia

kryteria regulujące przyznawanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W konsekwencji zasadniczym wymogiem jest, by wyniki wszystkich badań klinicznych, zarówno pomyślne, jak i niepomyślne, były przekazane.

b) Badania kliniczne muszą zawsze być poprzedzone przez odpowiednie badania farmakologiczne i toksykologiczne, przeprowadzone na zwierzętach zgodnie z wymaganiami modułu 4 niniejszego załącznika. Badacz musi zapoznać się z wnioskami wyciągniętymi z badań farmakologicznych i toksykologicznych i w związku z tym wnioskodawca musi przekazać mu co najmniej broszurę badacza, składającą się ze wszystkich istotnych informacji znanych przed rozpoczęciem badania klinicznego, w tym dane chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne, dane toksykologiczne, farmakokinetyczne i farmakodynamiczne z badań na zwierzętach i wyniki wcześniejszych badań klinicznych, a także odpowiednie dane dla uzasadnienia istoty, skali i czasu trwania proponowanego badania; zakończone sprawozdania farmakologiczne i toksykologiczne przedstawiane są na życzenie. W przypadku materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego należy stosować wszystkie dostępne środki zabezpieczające przed przenoszeniem czynnika zakaźnego przed rozpoczęciem badania.

c) Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi zadbać o to, by podstawowe dokumenty badania klinicznego (w tym formularze opisu przypadku) inne niż dokumentacja medyczna uczestnika były przechowywane przez właścicieli danych:

— przez co najmniej 15 lat po zakończeniu lub przerwaniu badania,

— lub przez co najmniej dwa lata po przyznaniu ostatniego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we Wspólnocie Europejskiej i gdy nie ma nierozpatrzonych lub rozważanych wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we Wspólnocie Europejskiej,

— lub co najmniej dwa lata po formalnym przerwaniu rozwoju klinicznego badanego produktu.

Dokumentacja medyczna uczestnika powinna zostać zachowana zgodnie z obowiązującym prawodawstwem i zgodnie z maksymalnym okresem czasu dopuszczonym przez szpital, instytucje lub prywatny zakład opieki zdrowotnej.

Dokumenty mogą zostać zachowane przez dłuższy czas, jeśli tak przewidują stosowne wymogi regulacyjne lub poprzez umowę ze sponsorem. Sponsor jest odpowiedzialny za poinformowanie szpitala, instytucji lub praktyki prywatnej, do kiedy dokumenty należy zachować.

Sponsor lub inny właściciel danych utrzymuje całą pozostałą dokumentację badania tak długo, jak produkt jest dopuszczony. Dokumentacja ta obejmuje: protokół obejmujący przesłanki, cele, plan statystyczny i metodologię badania, a także warunki, zgodnie z którymi jest ono przeprowadzane i nadzorowane, oraz dane szczegółowe zastosowanego badanego produktu, referencyjnego produktu leczniczego oraz placebo; standardowe procedury operacyjne; wszystkie pisemne opinie do protokołu i procedur; broszurę badacza; formularze opisu przypadku każdego uczestnika badania; sprawozdanie końcowe; świadectwo audytu, jeżeli jest dostępne. Sprawozdanie końcowe przechowywane jest przez sponsora lub następnego właściciela przez okres pięciu lat po wygaśnięciu dopuszczenia produktu leczniczego.

Dodatkowo w przypadku badań przeprowadzonych w obrębie Wspólnoty Europejskiej posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dokonuje wszystkich dodatkowych uzgodnień dotyczących archiwizacji dokumentów zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/20/WE i wdrożenia szczegółowych wytycznych.

Wszelka zmiana własności danych musi być udokumentowana.

Wszystkie dane i dokumenty zostają udostępnione na żądanie właściwych organów.

d) Dane szczegółowe każdego badania klinicznego muszą zawierać wystarczające szczegóły pozwalające na wydanie obiektywnego orzeczenia:

— protokół obejmujący przesłanki, cele, plan statystyczny i metodologię badania, a także warunki, zgodnie z którymi jest ono przeprowadzane i nadzorowane, oraz dane szczegółowe wykorzystanego badanego produktu

— świadectwo audytu, jeżeli jest dostępne

— listę badaczy; każdy badacz podaje swoje nazwisko, adres, nominacje, kwalifikacje i obowiązki kliniczne, miejsce, gdzie przeprowadzono badanie i zestaw informacji w odniesieniu do każdego pacjenta indywidualnie, włączając formularze opisu przypadku każdego uczestnika

— sprawozdanie końcowe podpisane przez badacza, a w przypadku badań wieloośrodkowych – przez wszystkich badaczy lub (głównego) koordynatora badania.

e) Dane szczegółowe określonych powyżej badań klinicznych przekazuje się do właściwych organów. Za zgodą właściwych organów wnioskodawca może jednak pominąć część tych informacji. Kompletna dokumentacja przedstawiana jest niezwłocznie na żądanie.

Badacz, w swoich wnioskach na temat dowodów doświadczalnych, wyraża swoją opinię o bezpieczeństwie produktu w normalnych warunkach stosowania, jego tolerancji i skuteczności oraz podaje wszelkie użyteczne informacje odnoszące się do wskazań i przeciwwskazań, dawkowania i średniego okresu czasu leczenia, jak również wszystkich szczególnych środków ostrożności, które należy wprowadzić w trakcie leczenia, oraz objawów klinicznych przy przedawkowaniu. W raportowaniu wyników wieloośrodkowych badań, główny badacz musi w swoich wnioskach wyrazić opinię o bezpieczeństwie i skuteczności badanego produktu leczniczego w imieniu wszystkich ośrodków.

f) Obserwacje kliniczne dla każdego badania podsumowuje się, wskazując:

1) liczbę oraz płeć uczestników poddanych leczeniu;

2) wybór i zróżnicowanie wieku w grupach pacjentów podlegających badaniu oraz badania porównawcze;

3) liczbę pacjentów wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;

4) gdzie przeprowadzono kontrolowane badania w powyższych warunkach i czy grupa kontrolna:

— nie była leczona

— otrzymała placebo

— otrzymała inny produkt leczniczy o znanym działaniu

— poddana została innemu leczeniu niż terapia z użyciem produktów leczniczych

5) częstotliwość obserwowanych reakcji niepożądanych;

6) dane szczegółowe dotyczące pacjentów o podwyższonym ryzyku, np. ludzie starsi, dzieci, kobiety w ciąży lub w trakcie menstruacji, lub osoby, których fizjologiczne lub patologiczne warunki wymagają szczególnej uwagi;

7) parametry lub kryteria oceny skuteczności i wyniki w świetle tych parametrów;

8) statystyczna ocena wyników, gdy wymaga tego projekt badań oraz występujące w nich czynniki zmienne.

g) Ponadto badacz musi zawsze przekazać swoje uwagi na temat:

1) wszelkich oznak przyzwyczajenia, uzależnienia albo trudności w odstawieniu produktu leczniczego u pacjentów;

2) wszystkich zaobserwowanych interakcji z innymi produktami leczniczymi wspólnie podawanymi;

3) kryteriów określających wykluczenie niektórych pacjentów z badań;

4) wszystkich zgonów zaistniałych w trakcie badania lub w dalszym okresie.

h) Dane szczegółowe dotyczące nowego połączenia substancji leczniczych muszą być identyczne z danymi wymaganymi dla nowego produktu leczniczego i muszą udowodnić bezpieczeństwo i skuteczność połączenia.

i) Całkowite lub częściowe pominięcie tych danych musi zostać wyjaśnione. W razie wystąpienia niespodziewanych wyników w trakcie prowadzenia badania należy podjąć dalsze badania toksykologicznie i farmakologiczne i dokonać ich przeglądu.

j) Jeżeli produkt leczniczy jest przeznaczony do długoterminowego podawania, należy podać szczegółowe dane wszystkich modyfikacji działania farmakologicznego następujących po podaniu wielokrotnym, jak również ustalone dawkowanie długoterminowe.

5.2.1. *Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych*

Przedstawia się sprawozdania z badań biodostępności, porównawczych badań biodostępności i biorównoważności, sprawozdania z badań korelacji *in vitro* i *in vivo* oraz metody bioanalityczne i analityczne.

Dodatkowo dokonuje się oceny biodostępności, jeśli jest konieczna do wykazania biorównoważności dla produktów leczniczych, o których mowa w art. 10 ust. 1 lit. a).

5.2.2. *Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego*

Do celów niniejszego załącznika biomateriały pochodzenia ludzkiego oznaczają wszystkie białka, komórki, tkanki i powiązane materiały pochodzące ze źródeł ludzkich, które są używane *in vitro* lub *ex vivo* do oceny właściwości farmakokinetycznych leków.

W tym zakresie przedstawia się sprawozdania z badań wiązania białek osocza, badań metabolizmu wątrobowego i badań interakcji substancji czynnych oraz badań przy użyciu innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego.

5.2.3. *Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi*

a) Opisuje się następujące właściwości farmakokinetyczne:

— wchłanianie (szybkość i zasięg),

— dystrybucja,

— metabolizm,

— wydalanie.

Opisuje się cechy o znaczeniu klinicznym, włączając implikacje z danych kinetycznych dla schematu dawkowania, szczególnie dla pacjentów z grup ryzyka, i różnice między człowiekiem a gatunkami zwierząt użytych w badaniach przedklinicznych.

W uzupełnieniu standardowych, wielopróbkowych badań farmakokinetycznych badania farmakokinetyki populacyjnej na podstawie oszczędnego próbkowania w trakcie badań biomedycznych mogą się również odnosić do wpływu czynników wewnętrznych i zewnętrznych na zmienność zależności dawka-odpowiedź farmakokinetyczna. Przedstawia się sprawozdania z badań farmakokinetycznych i tolerancji wstępnej u zdrowych uczestników i pacjentów, sprawozdania z badań farmakokinetycznych w celu oceny działania czynników wewnętrznych i zewnętrznych oraz sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej.

b) Jeżeli produkt leczniczy jest zwykle podawany razem z innymi produktami leczniczymi, podaje się szczegółowe dane z badań wspólnego podawania przeprowadzonych w celu wykazania możliwych zmian działania farmakologicznego.

Badane są farmakokinetyczne interakcje między substancją czynną a innymi produktami leczniczymi lub substancjami.

5.2.4. *Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi*

a) Należy wykazać działanie farmakodynamiczne skorelowane ze skutecznością, w tym:

— zależność dawka-odpowiedź i jej przebieg czasowy,

— uzasadnienie dawkowania i warunki podania,

— sposób działania, jeśli możliwe.

Opisuje się działanie farmakodynamiczne niezwiązane ze skutecznością.

Wykazanie skutków farmakodynamicznych u ludzi samo w sobie nie jest wystarczające do uzasadnienia wniosków dotyczących jakichkolwiek szczególnych potencjalnych efektów terapeutycznych.

b) Jeżeli produkt leczniczy jest zwykle podawany razem z innymi produktami leczniczymi, podaje się szczegółowe dane z badań wspólnego podawania przeprowadzonych w celu wykazania możliwych zmian działania farmakologicznego.

Badane są farmakodynamicznie interakcje między substancją czynną a innymi produktami leczniczymi lub substancjami.

5.2.5. *Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa*

5.2.5.1. Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych odpowiednich do wnioskowanego wskazania

W zasadzie badania kliniczne należy wykonywać w miarę możliwości jako „badania kliniczne z grupą kontrolną", randomizowane i w stosownych przypadkach z wykorzystaniem placebo i ugruntowanego produktu leczniczego o udowodnionej wartości terapeutycznej; wszystkie inne projekty są uzasadniane. Podejście do grup kontrolnych różni się w zależności od przypadku i zależy także od kwestii etycznych i obszaru terapeutycznego; w niektórych przypadkach porównanie skuteczności nowego produktu leczniczego ze skutecznością ugruntowanego produktu leczniczego o udowodnionej wartości terapeutycznej może być zatem bardziej adekwatne niż porównanie z placebo.

1) Tak dalece, jak to możliwe, w szczególności w badaniach, gdzie skutek produktu nie może być obiektywnie zmierzony, należy podjąć kroki dla uniknięcia błędu systematycznego, włączając metody wykorzystujące randomizację i zaślepianie.

2) Protokół z badania musi zawierać przekrojowy opis metod statystycznych, które będą zastosowane, liczbę i przyczyny włączenia pacjentów (w tym obliczenia siły badania), poziom istotności, który ma być użyty, oraz opis jednostki statystycznej. Środki wprowadzone w celu uniknięcia błędu systematycznego, w szczególności metoda randomizacji, są udokumentowane. Włączenie bardzo dużej liczby uczestników do badania nie może być traktowane jako właściwy zamiennik prawidłowo kontrolowanego badania.

Dane bezpieczeństwa zostaną poddane przeglądowi z uwzględnieniem wytycznych opublikowanych przez Komisję, ze szczególnym naciskiem na zdarzenia powodujące zmianę dawek lub potrzebę wspomagania leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń skutkujących wycofaniem i zgonów. Pacjenci lub grupa pacjentów o podwyższonym ryzyku są identyfikowani i zwraca się szczególną uwagę na potencjalnie wrażliwych pacjentów, którzy mogą występować w małej liczbie np. dzieci, kobiety ciężarne, osoby starsze o słabym zdrowiu, ludzi z oznakami zaburzeń metabolizmu lub wydalania itp. Opisuje się skutki oceny bezpieczeństwa dla możliwych zastosowań produktu leczniczego.

5.2.5.2. Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych, sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania, sprawozdania z innych badań klinicznych

Sprawozdania te przedstawia się.

5.2.6. *Sprawozdania z doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu*

Jeżeli produkt leczniczy został już dopuszczony w państwach trzecich, podaje się informację o reakcjach niepożądanych danego produktu leczniczego i produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną, jeżeli możliwe w zależności od poziomów stosowania.

5.2.7. *Formularze opisu przypadku i wykazy poszczególnych pacjentów*

Formularze opisu przypadku i wykazy danych poszczególnych pacjentów przedkładane zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję dostarcza się i przedstawia w tej samej kolejności co sprawozdania z badań biomedycznych i indeksuje według badań.

CZĘŚĆ II

SZCZEGÓLNA DOKUMENTACJA I WYMAGANIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Niektóre produkty lecznicze wykazują szczególne cechy, które powodują, iż wszystkie wymagania dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ustanowione w części I niniejszego załącznika wymagają dostosowania. W celu uwzględnienia tych szczególnych sytuacji wnioskodawcy odpowiednio dostosowują prezentację dokumentacji.

1. UGRUNTOWANE ZASTOSOWANIE MEDYCZNE

Dla produktów leczniczych, których substancja czynna ma „ugruntowane zastosowanie medyczne", o którym mowa w art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt (ii), o uznanej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa, stosuje się następujące zasady szczególne.

Wnioskodawca przedkłada moduły 1, 2 i 3, tak jak zostało to opisane w części I niniejszego załącznika.

W przypadku modułów 4 i 5 szczegółowa naukowa bibliografia odnosi się do nieklinicznych i klinicznych właściwości.

Następujące szczególne zasady stosuje się w celu wykazania ugruntowanego zastosowania medycznego:

a) Czynniki, jakie powinny być wzięte pod uwagę w celu ustanowienia ugruntowanego zastosowania medycznego elementów produktów leczniczych, są następujące:

— od jak dawna dana substancja jest używana,

— ilościowy aspekt stosowania danej substancji,

— stopień naukowego zainteresowania stosowaniem danej substancji (mający odzwierciedlenie w opublikowanej literaturze naukowej) oraz

— spójność naukowych ocen.

Dlatego też różne okresy czasu mogą być niezbędne do ustanowienia ugruntowanego zastosowania leczniczego dla różnych substancji. W każdym przypadku jednakże czas wymagany do ustanowienia ugruntowanego zastosowania medycznego elementu produktu leczniczego nie może być krótszy niż dziesięć lat od czasu pierwszego systematycznego i udokumentowanego zastosowania tej substancji jako produktu leczniczego we Wspólnocie.

b) Dokumentacja przedłożona przez wnioskodawcę powinna uwzględniać wszystkie aspekty oceny bezpieczeństwa i/lub skuteczności i musi zawierać lub odwoływać się do przeglądu właściwej literatury, uwzględniając badania przed i po wprowadzeniu do obrotu oraz opublikowaną literaturę naukową dotyczącą zdobytego doświadczenia w formie badań epidemiologicznych, a w szczególności w formie porównawczych badań epidemiologicznych. Całość dokumentacji, zarówno korzystnej jak i niekorzystnej, musi zostać przedstawiona. Zgodnie z przepisami na temat „ugruntowanego zastosowania medycznego" szczególnie niezbędne jest wyjaśnienie, że „odniesienia bibliograficzne" do innych źródeł dowodowych (badania po wprowadzeniu na rynek, badania epidemiologiczne itd.), a nie same tylko dane odnoszące się do testów i badań, mogą służyć jako ważny dowód bezpieczeństwa i skuteczności produktu, jeżeli wniosek w sposób zadowalający wyjaśnia i uzasadnia wykorzystanie tych źródeł informacji.

c) Szczególna uwaga musi być zwrócona na każdą brakującą informację a także musi być przedłożone wyjaśnienie, dlaczego wykazanie akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i/lub skuteczności może być podtrzymane pomimo braku niektórych badań.

d) Niekliniczne i/lub kliniczne przeglądy muszą wyjaśniać przydatność wszystkich przedłożonych danych, które dotyczą produktu innego niż produkt przeznaczony do wprowadzenia do obrotu. Należy stwierdzić, czy produkt badany może być uznany za podobny do produktu, dla którego złożony został wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pomimo istniejących różnic.

e) Doświadczenie zdobyte po wprowadzeniu do obrotu innych produktów zawierających te same elementy jest szczególnie ważne i wnioskodawca powinien położyć specjalny nacisk na tę kwestię.

2. ZASADNICZO PODOBNE PRODUKTY LECZNICZE

a) Wnioski na podstawie art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt (i) (produkty zasadniczo podobne) zawierają dane opisane w modułach 1, 2 i 3 części I niniejszego załącznika, pod warunkiem że wnioskodawca otrzymał zgodę od posiadacza pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na powoływanie się na zawartość jego modułów 4 i 5.

b) Wnioski na podstawie art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt (iii) (produkty zasadniczo podobne, tj. produkty generyczne) zawierają dane opisane w modułach 1, 2 i 3 części I niniejszego załącznika razem z danymi pokazującymi biodostępność i biorównoważność z pierwotnym produktem leczniczym, pod warunkiem że produkt oryginalny nie jest biologicznym produktem leczniczym (patrz część II, 4. Podobne biologiczne produkty lecznicze).

Dla tych produktów niekliniczne/kliniczne przeglądy/podsumowania są szczególnie skoncentrowane na następujących elementach:

— podstawy twierdzenia o zasadniczym podobieństwie;

— podsumowanie dotyczące zawartości zanieczyszczeń w seriach substancji czynnej, jak również w gotowym produkcie leczniczym (i tam, gdzie ma to znaczenie, w produktach rozkładu pojawiających się podczas przechowywania) w ramach wnioskowanego zastosowania w produkcie, który ma być wprowadzony do obrotu, razem z oceną tych zanieczyszczeń;

— ocena badań biorównoważności lub wyjaśnienie, dlaczego badania takie nie zostały przeprowadzone, w odniesieniu do wytycznych „Badania biodostępności i biorównoważności”;

— aktualizacja publikowanej literatury odnoszącej się do substancji i danego wniosku. W tym celu można zamieścić odniesienia do artykułów w czasopismach recenzowanych;

— każde twierdzenie w charakterystyce produktu leczniczego, które nie jest znane lub nie może zostać wywnioskowane na podstawie właściwości produktu leczniczego i/lub jego grupy terapeutycznej, powinno być przedyskutowane w nieklinicznych/klinicznych przeglądach/podsumowaniach i uzasadnione przez publikację i/lub dodatkowe badania;

— w stosownych przypadkach wnioskodawca powinien przedstawić dodatkowe dane w celu przedstawienia dowodów na równoważność bezpieczeństwa i skuteczności różnych soli, estrów lub pochodnych dopuszczonej substancji czynnej, gdy powołuje się on na zasadnicze podobieństwo.

3. DODATKOWE DANE WYMAGANE W SZCZEGÓLNYCH SYTUACJACH

Gdy substancja czynna produktu zasadniczo podobnego zawiera tę samą cząsteczkę terapeutyczną co pierwotnie dopuszczony produkt, w połączeniu z innymi kompleksami/pochodnymi soli/estrów, przedstawia się dowody na to, że nie ma żadnej zmiany w farmakokinetyce tej cząsteczki, farmakodynamice i/lub toksyczności, która mogłaby zmienić profil bezpieczeństwa/skuteczności. W każdym innym przypadku takie połączenia należy traktować jako nowe substancje czynne.

Gdy produkt leczniczy jest przeznaczony do innego zastosowania terapeutycznego lub przedstawiony w innej postaci farmaceutycznej lub ma być podany innymi drogami lub w różnych dawkach lub z innym dawkowaniem, przedstawia się wyniki właściwych badań toksykologicznych i farmakologicznych i/lub badań klinicznych.

4. PODOBNE BIOLOGICZNE PRODUKTY LECZNICZE

Przepisy art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt (iii) mogą być niewystarczające w przypadku biologicznych produktów leczniczych. Jeżeli informacja wymagana w przypadku produktów zasadniczo podobnych (generycznych) nie pozwala na wykazanie podobnego charakteru dwóch biologicznych produktów leczniczych, przedstawia się dodatkowe dane, w szczególności profil kliniczny i toksykologiczny.

Gdy biologiczny produkt leczniczy zdefiniowany w części I pkt 3.2 niniejszego załącznika, który odnosi się do pierwotnego produktu leczniczego, któremu zostało przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we Wspólnocie, jest przedłożony do otrzymania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez niezależnego wnioskodawcę po wygaśnięciu okresu ochrony danych, stosuje się następujące podejście.

— Informacje, która maję zostać dostarczone, nie ograniczają się do modułów 1, 2 i 3 (dane farmaceutyczne, chemiczne i biologiczne), uzupełnionych danymi o biorównoważności i biodostępności. Rodzaj i ilość dodatkowych danych (takich jak toksykologiczne i inne niekliniczne i odpowiednie kliniczne dane) ustala się osobno dla konkretnych przypadków zgodnie z odpowiednimi wytycznymi naukowymi.

— Z powodu różnorodności biologicznych produktów leczniczych właściwy organ wymaga określonych badań przewidzianych w module 4 i 5 z uwzględnieniem szczególnych właściwości każdego produktu leczniczego.

Zasady ogólne, jakie mają być stosowane, są wymienione w publikowanej przez Agencję wytycznej uwzględniającej właściwości rozpatrywanego biologicznego produktu leczniczego. W przypadku gdy pierwotnie dopuszczony produkt leczniczy ma więcej niż jedno wskazanie, skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego zgłoszonego jako podobny należy uzasadnić lub, jeśli konieczne, wykazać oddzielnie dla każdego wnioskowanego wskazania.

5. PRODUKTY ZŁOŻONE ZAWIERAJĄCE USTALONE POŁĄCZENIE

Wnioski oparte na art. 10 ust. 1 lit. b) odnoszą się do nowych produktów leczniczych zrobionych z przynajmniej dwóch substancji czynnych do tej pory niedopuszczonych jako produkt złożony zawierający ustalone połączenie.

Dla tych wniosków przedstawia się pełną dokumentację (moduły 1–5) w odniesieniu do produktu złożonego zawierającego ustalone połączenie. W stosownych przypadkach przedstawia się informacje dotyczące miejsc wytwarzania i czynników przypadkowych oraz ocenę bezpieczeństwa.

6. DOKUMENTACJA DLA WNIOSKÓW W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

Gdy, jak przewidziano w art. 22, wnioskodawca może wykazać, że nie jest w stanie dostarczyć wyczerpujących danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa dla normalnych warunków stosowania, ponieważ:

— wskazania, dla których produkt jest przewidziany, występują tak rzadko, że nie można racjonalnie oczekiwać, że wnioskodawca może przedstawić wyczerpujące dowody, lub

— przy obecnym stanie wiedzy naukowej nie można przedstawić wyczerpujących informacji;

— zbieranie takich informacji byłoby sprzeczne z ogólnie przyjętymi zasadami etyki lekarskiej,

może zostać przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniem pewnych szczególnych zobowiązań.

Zobowiązania mogą być następujące:

— wnioskodawca kończy określony program badań w czasie określonym przez właściwy organ, a wyniki tych badań tworzą podstawy ponownej oceny profilu korzyści i ryzyka,

— przedmiotowy produkt leczniczy może być wydany jedynie na podstawie recepty lekarskiej i może w niektórych przypadkach być podany jedynie pod ścisłym nadzorem lekarskim, możliwie w szpitalu i, w przypadku produktu radiofarmaceutycznego, przez osobę uprawnioną,

— ulotka dołączona do opakowania oraz wszystkie informacje medyczne zwracają uwagę lekarza na fakt, że pod niektórymi szczególnymi względami dostępne szczegółowe dane odnoszące się do danego produktu leczniczego są jeszcze niedostateczne.

7. MIESZANE WNIOSKI O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oznaczają dokumentację dołączaną do wniosku o pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, gdzie moduły 4 i/lub 5 zawierają połączenie sprawozdań na temat ograniczonych nieklinicznych i/lub biomedycznych badań przeprowadzonych przez wnioskodawcę oraz bibliograficzne odniesienia. Wszystkie inne moduły są zgodne ze strukturą opisaną w części I niniejszego załącznika. Właściwy organ akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę sposób przedstawienia danych, rozpatrując każdy wniosek indywidualnie.

CZĘŚĆ III

SZCZEGÓLNE PRODUKTY LECZNICZE

Niniejsza część ustanawia szczególne wymagania odnoszące się do charakteru określonych produktów leczniczych.

1. BIOLOGICZNE PRODUKTY LECZNICZE

1.1. **Produkty lecznicze wytwarzane z osocza**

Dla produktów leczniczych pochodzących z krwi człowieka lub osocza i na zasadzie odstępstwa od przepisów modułu 3 wymagania dotyczące dokumentacji wymienione w „Informacjach związanych z materiałami wyjściowymi i surowcami” dla materiałów wyjściowych zrobionych z ludzkiej krwi/osocza mogą być zastąpione przez główny zbiór danych dotyczących osocza certyfikowany zgodnie z niniejszą częścią.

a) Z a s a d y

Do celów niniejszego załącznika:

— Główny zbiór danych dotyczących osocza oznacza samodzielną dokumentację, oddzieloną od dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, która zawiera wszystkie właściwe, szczegółowe informacje na temat właściwości całego ludzkiego osocza używanego jako materiał wyjściowy i/lub jako surowiec do wytwarzania podfrakcji/frakcji pośrednich, elementów substancji pomocniczych i substancji czynnej(-ych), stanowiących część produktów leczniczych lub wyrobów medycznych, o których mowa w dyrektywie 2000/70/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 listopada 2000 r. zmieniającej dyrektywę Rady 93/42/WE w odniesieniu do wyrobów medycznych zawierających stabilne pochodne krwi ludzkiej lub osocza ludzkiego([13]).

— Każdy ośrodek lub zakład wykonujący frakcjonowanie/przetwarzanie ludzkiego osocza musi przygotować i przechowywać uaktualniony zestaw szczegółowych istotnych informacji, o których mowa w głównym zbiorze danych dotyczących osocza.

— Główny zbiór danych dotyczących osocza jest przedkładany Agencji lub właściwemu organowi przez wnioskodawcę o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Gdy wnioskodawca lub posiadacz takiego pozwolenia nie są posiadaczami głównego zbioru danych dotyczących osocza, główny zbiór danych dotyczących osocza zostaje udostępniony wnioskodawcy o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub posiadaczowi takiego pozwolenia w celu przedłożenia właściwemu organowi. W każdym przypadku wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu biorą odpowiedzialność za produkt leczniczy.

— Właściwy organ, który ocenia pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, musi zaczekać na wydanie certyfikatu przez Agencję przed podjęciem decyzji dotyczącej wniosku.

— Jakakolwiek dokumentacja pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotycząca elementów pochodzących z ludzkiego osocza odnosi się do głównego zbioru danych dotyczących osocza użytego jako materiał wyjściowy/surowiec.

b) Z a w a r t o ś ć

Zgodnie z przepisami art. 109 zmienionego dyrektywą 2002/98/WE, który odnosi się do wymagań stawianych dawcom i badaniom pobranego od dawcy materiału, główny zbiór danych dotyczących osocza zawiera informacje na temat osocza użytego jako materiał wyjściowy/surowiec, w szczególności:

[13] Dz.U. L 313 z 13.12.2000, s. 22.

1) Pochodzenie osocza

(i) Informacja na temat ośrodków lub zakładów, w których przeprowadzane jest pobieranie krwi/osocza, zawierająca dane dotyczące kontroli i zatwierdzenia oraz dane epidemiologiczne o infekcjach przenoszonych przez krew.

(ii) Informacja na temat ośrodków lub zakładów, w których przeprowadzane jest badanie pobranego od dawcy materiału i pul osocza, w tym status kontroli i zatwierdzenia.

(iii) Kryteria selekcji i wykluczenia dawców krwi i osocza.

(iv) System, jaki zastosowano, aby umożliwić prześledzenie dla każdego dawcy drogi od zakładu pobierającego krew/osocze aż do produktu gotowego, i w drugą stronę.

2) Jakość i bezpieczeństwo osocza

(i) Zgodność z monografią Farmakopei Europejskiej.

(ii) Badanie pobranej krwi/osocza i ich pul na obecność czynników zakaźnych, włączając informację o metodach badania i, w przypadku pul osocza, dane walidacyjne dla zastosowanych badań.

(iii) Techniczne właściwości torebek do pobierania krwi i osocza, w tym informacje o zastosowanych antykoagulantach.

(iv) Warunki przechowywania i transportowania osocza.

(v) Procedury dotyczące trzymania zapasów i/lub okresu kwarantanny.

(vi) Charakterystyka puli osocza.

3) System, jaki ustalono między wytwórcą produktów leczniczych wytwarzanych z osocza i/lub podmiotem dokonującym przetwarzania/frakcjonowania osocza z jednej strony a ośrodkami i zakładami pobierającymi i badającymi krew/osocze z drugiej strony, który określa warunki ich współpracy i uzgodnione między nimi specyfikacje.

Dodatkowo główny zbiór danych dotyczących osocza przedstawia wykaz produktów leczniczych, dla których ten główny zbiór danych dotyczących osocza jest ważny, zarówno jeśli chodzi o produkty lecznicze, którym przyznano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, jak i te, które są w trakcie przyznawania takiego pozwolenia, w tym produkty lecznicze, o których mowa w art. 2 dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady odnoszącej się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka.

c) O c e n a i c e r t y f i k a c j a

— Dla produktów leczniczych jeszcze niedopuszczonych, wnioskodawca wnioskujący o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedkłada właściwemu organowi pełną dokumentację, której towarzyszy osobny główny zbiór danych dotyczących osocza, jeżeli takowy jeszcze nie istnieje.

— Główny zbiór danych dotyczących osocza podlega naukowo-technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencję. Wynikiem pozytywnej oceny jest certyfikat zgodności z prawodawstwem wspólnotowym przyznany dla głównego zbioru danych dotyczących osocza, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydany certyfikat ma zastosowanie w całej Wspólnocie.

— Główny zbiór danych dotyczących osocza jest aktualizowany i ponownie certyfikowany co roku.

— Zmiany wprowadzone później do warunków głównego zbioru danych dotyczących osocza muszą być zgodne z procedurą oceny ustanowioną w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 542/95([14]) dotyczącym badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wchodzących w zakres rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93 z dnia 22 lipca 1993 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych([15]). Warunki oceny takich zmian zostały ustanowione w rozporządzeniu (WE) nr 1085/2003.

— W drugim etapie po zastosowaniu przepisów w tiret pierwszym, drugim, trzecim i czwartym właściwy organ, który ma przyznać pozwolenie lub już przyznał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, bierze pod uwagę certyfikację, ponowną certyfikację lub zmianę w głównym zbiorze danych dotyczących osocza danego (-ych) produktu(-ów) leczniczego(-ych).

[14] Dz.U. L 55 z 11.3.1995, s. 15.
[15] Dz.U. L 214 z 24.8.1993, s. 1.

— Na zasadzie odstępstwa od przepisów tiret drugiego niniejszego punktu (ocena i certyfikacja) tam, gdzie główny zbiór danych dotyczących osocza odnosi się tylko do produktów leczniczych wytwarzanych z krwi/osocza, dla których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ograniczone do pojedynczego państwa członkowskiego, naukowo-techniczna ocena danego głównego zbioru danych dotyczących osocza jest przeprowadzana przez właściwy organ krajowy tego państwa członkowskiego.

1.2. **Szczepionki**

W przypadku szczepionek stosowanych u ludzi i w drodze odstępstwa od przepisów modułu 3 w sekcji „Substancja(-e) czynna(-e)" stosuje się następujące wymagania w przypadku stosowania systemu głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego.

Dokumentacja dołączana do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki innej niż szczepionki przeciwko grypie u ludzi wymaga włączenia głównego zbioru danych dotyczącego antygenu szczepionkowego, który jest substancją czynną tej szczepionki.

a) Z a s a d y

Do celów niniejszego załącznika:

— Główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego oznacza samodzielną część dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki, która zawiera wszystkie istotne informacje o biologicznym, farmaceutycznym i chemicznym charakterze każdej substancji czynnej, jaka jest częścią tego produktu leczniczego. Ta samodzielna część może być wspólna dla jednej lub więcej szczepionek monowalentnych i/lub skojarzonych przedstawionych przez tego samego wnioskodawcę lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

— Szczepionka może zawierać jeden lub więcej różnych antygenów szczepionkowych. Jest tyle substancji czynnych w szczepionce, ile obecnych jest w niej antygenów szczepionkowych.

— Szczepionka skojarzona zawiera co najmniej dwa różne antygeny szczepionkowe ukierunkowane na zapobieganie jednej lub wielu chorobom zakaźnym.

— Szczepionka monowalentna jest szczepionką, która zawiera jeden antygen szczepionkowy ukierunkowany na zapobieganie jednej chorobie zakaźnej.

b) Z a w a r t o ś ć

Główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego zawiera następujące informacje pochodzące z odpowiedniej części (substancje czynne) modułu 3 o „danych jakościowych”, tak jak zostały one opisane w części I niniejszego załącznika:

Substancja czynna

1. Ogólne informacje obejmujące zgodność z odpowiednią(-mi) monografią(-ami) Farmakopei Europejskiej.

2. Informacja o wytwarzaniu substancji czynnej: ta pozycja musi obejmować proces wytwarzania, informacje o materiałach wyjściowych i surowcach, szczególne środki dotyczące TSE i ocenę bezpieczeństwa czynników przypadkowych oraz obiekty i wyposażenie.

3. Charakterystyka substancji czynnej

4. Kontrola jakości substancji czynnej

5. Wzorzec odniesienia i materiały

6. Pojemnik i system zamykania substancji czynnej

7. Trwałość substancji czynnej.

c) O c e n a i c e r t y f i k a c j a

— Dla nowych szczepionek, które zawierają nowe antygeny szczepionkowe, wnioskodawca przedstawia właściwemu organowi pełną dokumentację dołączaną do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, w tym wszystkie główne zbiory danych dotyczących antygenu szczepionkowego odnoszące się do każdego antygenu szczepionkowego, który jest częścią tej nowej szczepionki, jeżeli żaden taki zbiór danych dla danego antygenu szczepionkowego jeszcze nie istnieje. Główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego poddany jest naukowo-technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencję. Wynikiem pozytywnej oceny jest certyfikat zgodności z prawodawstwem wspólnotowym przyznany dla głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydany certyfikat stosowany jest w całej Wspólnocie.

— Przepisy w tiret pierwszym mają również zastosowanie do każdej szczepionki, która składa się z nowego połączenia antygenów szczepionkowych, niezależnie od tego, czy jeden lub więcej tych antygenów

szczepionkowych jest częścią szczepionek już dopuszczonych do obrotu we Wspólnocie.

— Zmiany wprowadzone do zawartości głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego dla szczepionki dopuszczonej we Wspólnocie poddane są naukowo-technicznej ocenie przeprowadzonej przez Agencję zgodnie procedurą ustanowioną w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 1085/2003. W przypadku pozytywnej oceny Agencja wydaje certyfikat zgodności z prawodawstwem wspólnotowym dla głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego. Wydany certyfikat ma zastosowanie w całej Wspólnocie.

— Na zasadzie odstępstwa od przepisów tiret pierwszego, drugiego i trzeciego niniejszego punktu (ocena i certyfikacja), tam gdzie główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego odnosi się tylko do szczepionki, która jest przedmiotem dopuszczenia do obrotu, które nie było/nie będzie przyznane zgodnie z procedurą wspólnotową, i pod warunkiem, że ta dopuszczona do obrotu szczepionka zawiera antygeny szczepionkowe, które nie były oceniane zgodnie procedurą wspólnotową, ocena naukowo-techniczna tego głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego i jego późniejszych zmian przeprowadzana jest przez właściwy organ krajowy, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

— W drugim etapie po zastosowaniu przepisów tiret pierwszego, drugiego, trzeciego i czwartego właściwy organ, który ma przyznać pozwolenie lub już przyznał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, bierze pod uwagę certyfikację, ponowną certyfikację lub zmianę w głównym zbiorze danych dotyczących antygenu szczepionkowego dla danego produktu leczniczego.

2. PRODUKTY RADIOFARMACEUTYCZNE I PREKURSORY

2.1. **Produkty radiofarmaceutyczne**

Do celów niniejszego rozdziału wnioski oparte na art. 6 ust. 2 i art. 9 przedstawiają pełną dokumentację, w której muszą być zawarte następujące szczegóły:

Moduł 3

a) W kontekście zestawu radiofarmaceutycznego, który ma być znakowany izotopowo po dostarczeniu przez wytwórcę, za substancję czynną uznaje się tę część formulacji, która ma przenosić lub wiązać radionuklid. Opis metody wytwarzania zestawu radiofarmaceutycznego zawiera dane szczegółowe wytwarzania zestawu i szczegóły jego zalecanego końcowego przetworzenia dla wyprodukowania radioaktywnego produktu leczniczego. Konieczne specyfikacje radionuklidu opisane są w stosownych przypadkach zgodnie z ogólną monografią lub odpowiednimi monografiami Farmakopei

Europejskiej. Dodatkowo opisuje się wszystkie związki niezbędne do radioznakowania. Struktura związku znakowanego izotopowo również jest opisana.

W przypadku radionuklidów muszą być omówione zachodzące reakcje jądrowe.

W generatorze, zarówno radionuklidy macierzyste, jak i pochodne uznaje się za substancje czynne.

b) Przedstawia się dane szczegółowe na temat charakteru radionuklidów, identyfikacji izotopu, prawdopodobnych zanieczyszczeń, nośnika i aktywności właściwej.

c) Materiały wyjściowe obejmują materiały tarczowe do napromieniania.

d) Przedstawia się uwagi na temat czystości chemicznej/radiochemicznej i jej związku z biorozmieszczeniem.

e) Opisuje się czystość radionuklidu, czystość radiochemiczną i aktywność właściwą.

f) Dla generatorów wymagane są dane szczegółowe badań radionuklidów macierzystych i pochodnych. W przypadku eluatów z generatorów przedstawia się badania dla radionuklidów macierzystych oraz dla innych elementów systemu generującego.

g) Wymaganie wyrażenia zawartości substancji czynnych w masie aktywnych jednostek stosuje się jedynie do zestawu radiofarmaceutycznego. W przypadku radionuklidów radioaktywność musi być wyrażona w bekerelach w danym dniu i, jeśli konieczne, w danej godzinie z odniesieniem do strefy czasowej. Wskazuje się rodzaj promieniowania.

h) W przypadku zestawów specyfikacje produktu gotowego zawierają badania działania produktów po radioznakowaniu. Włącza się stosowne kontrole czystości radiochemicznej i radionuklidowej związków znakowanych izotopowo. Każdy materiał niezbędny do radioznakowania jest zidentyfikowany i oznaczony.

i) Podaje się informację o trwałości generatorów radionuklidowych, zestawów radionuklidów i produktów radioznakowanych. Trwałość w trakcie użycia produktów radiofarmaceutycznych w fiolkach wielodawkowych musi być udokumentowana.

Moduł 4

Uznaje się, że toksyczność można powiązać z dawką napromieniowania. W diagnozie jest to konsekwencją użycia produktów radiofarmaceutycznych; w terapii jest właściwością pożądaną. Oszacowanie bezpieczeństwa i skuteczności produktów radiofarmaceutycznych odnosi się zatem do wymagań dla produktów leczniczych i aspektów dozymetrii promieniowania. Narażenie na promieniowanie organu/tkanki jest udokumentowane. Ocena pochłoniętej dawki promieniowania szacowana jest zgodnie z wyszczególnionym, międzynarodowo uznanym systemem dla poszczególnych dróg podania.

Moduł 5

Przedstawia się wyniki badań klinicznych, gdzie stosowne, lub uzasadnienia na podstawie przeglądów klinicznych.

2.2. **Prekursory produktów radiofarmaceutycznych do celów radioznakowania**

W konkretnym przypadku radiofarmaceutycznego prekursora przeznaczonego wyłącznie do celów radioznakowania, głównym celem jest przedstawienie informacji dotyczących możliwych konsekwencji słabej wydajności znakowania izotopem lub dysocjacji *in vivo* znakowanego izotopowo sprzężenia, tj. kwestii związanych ze skutkami u pacjenta działania wolnego radionuklidu. Dodatkowo jest także konieczne przedstawienie istotnych informacji związanych z ryzykiem zawodowym, tj. narażeniem na promieniowanie personelu szpitala i środowiska.

W szczególności przedstawia się, gdzie stosowne, następujące informacje:

Moduł 3

Przepisy modułu 3 stosuje się do rejestracji prekursorów radiofarmaceutycznych jak zdefiniowano powyżej (lit. a)–i)), gdzie stosowne.

Moduł 4

Przedstawia się wyniki badań dotyczące toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym przeprowadzonych w zgodności z przepisami związanymi z dobrą praktyką laboratoryjną ustanowionymi w dyrektywach Rady 87/18/EWG i 88/320/EWG, chyba że przedstawiono inne uzasadnienie.

Badań mutagenności z użyciem radionuklidów nie uznaje się za użyteczne w tym szczególnym przypadku.

Przedstawia się informacje związane z chemiczną toksycznością i rozmieszczeniem stosownego „zimnego” nuklidu.

Moduł 5

Informacji klinicznych uzyskanych z badań biomedycznych z użyciem samych prekursorów nie uznaje się za stosowne w konkretnym przypadku radiofarmaceutycznego prekursora przeznaczonego wyłącznie do celów radioznakowania.

Jednakże przedstawia się informacje wykazujące kliniczną użyteczność radiofarmaceutycznego prekursora, jeżeli dołączony jest do odpowiednich cząsteczek nośnika.

3. HOMEOPATYCZNE PRODUKTY LECZNICZE

Niniejsza sekcja ustanawia przepisy szczególne w sprawie stosowania modułów 3 i 4 do homeopatycznych produktów leczniczych, jak zdefiniowano w art. 1 ust. 5.

Moduł 3

Przepisy modułu 3 stosuje się do dokumentów przedłożonych zgodnie z art. 15 w ramach uproszczonej rejestracji homeopatycznych produktów leczniczych, o których mowa w art. 14 ust. 1, jak również do dokumentów dla dopuszczenia innych homeopatycznych produktów leczniczych, o których mowa w art. 16 ust. 1, z następującymi zmianami.

a) Terminologia

Łacińska nazwa homeopatycznego preparatu wyjściowego opisanego w dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi być zgodna z łacińskim tytułem w Farmakopei Europejskiej lub, przy jego braku, w urzędowej farmakopei państwa członkowskiego. W stosownych przypadkach podaje się nazwę lub nazwy zwyczajowe używane w każdym państwie członkowskim.

b) Kontrola materiałów wyjściowych

Dane szczegółowe i dokumenty na temat materiałów wyjściowych, tj. wszystkich materiałów używanych, włączając surowce i produkty pośrednie

do końcowego rozcieńczenia włączonego w gotowy produkt leczniczy, towarzyszące wnioskowi, są uzupełniane dodatkowymi danymi na temat homeopatycznego preparatu wyjściowego.

Ogólne wymogi jakości należy zastosować do wszystkich materiałów wyjściowych i surowców, jak również do wszystkich etapów pośrednich procesu wytwarzania do końcowego rozcieńczenia włączonego w gotowy produkt leczniczy. Jeżeli możliwe, wymagane jest oznaczenie, jeśli są obecne toksyczne składniki i jeżeli jakość nie może być skontrolowana w końcowym rozcieńczeniu z powodu wysokiego stopnia rozcieńczenia. Każdy etap procesu wytwarzania od materiału wyjściowego do końcowego rozcieńczenia włączonego do gotowego produktu leczniczego musi być w pełni opisany.

W przypadku gdy stosowane są rozcieńczenia, etapy rozcieńczenia muszą być przeprowadzone zgodnie z metodami homeopatycznego wytwarzania ustanowionymi w odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej lub wobec jej braku, w urzędowej farmakopei państwa członkowskiego.

c) Badanie kontrolne gotowego produktu leczniczego

Stosuje się ogólne wymogi jakości do gotowych homeopatycznych produktów leczniczych, wszystkie wyjątki wymagają należytego uzasadnienia wnioskodawcy.

Przeprowadza się identyfikację i oznaczenie wszystkich elementów istotnych toksykologicznie. Jeżeli da się uzasadnić, że identyfikacja i/lub oznaczenie wszystkich elementów istotnych toksykologicznie nie są możliwe, np. z powodu ich rozcieńczenia w gotowym produkcie leczniczym, jakość wykazuje się przez pełną walidację procesu wytwarzania i rozcieńczania.

d) Badania trwałości

Trwałość gotowego produktu leczniczego musi zostać wykazana. Dane dotyczące trwałości homeopatycznego preparatu wyjściowego można zasadniczo przenosić na produkt rozcieńczony/sproszkowany, z niego uzyskany. Jeżeli niemożliwe jest zidentyfikowanie i oznaczenie substancji czynnej z powodu rozcieńczenia, należy uwzględnić dane dotyczące trwałości postaci farmaceutycznej.

Moduł 4

Przepisy modułu 4 stosuje się do uproszczonej rejestracji homeopatycznych produktów leczniczych, o których mowa w art. 14 ust. 1, z następującymi specyfikacjami.

Wszelkie brakujące informacje muszą być uzasadnione. Trzeba np. podać uzasadnienie, dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa jest podtrzymywane, chociaż brakuje niektórych badań.

4. ROŚLINNE PRODUKTY LECZNICZE

Wnioski dla roślinnych produktów leczniczych zawierają pełną dokumentację, w tym następujące dane szczegółowe.

Moduł 3

Przepisy modułu 3, w tym zgodność z monografią(-ami) Farmakopei Europejskiej, stosuje się do dopuszczenia roślinnych produktów leczniczych. Bierze się pod uwagę bieżący stan wiedzy naukowej w momencie przedkładania wniosku.

Rozważa się następujące aspekty właściwe dla roślinnych produktów leczniczych:

1) S u b s t a n c j e z i o ł o w e i p r e p a r a t y z i o ł o w e

Do celów niniejszego załącznika terminy „substancje roślinne i przetwory roślinne" uznaje się za równoważne terminom „substancje roślinne i przetwory roślinne" (ang. *herbal drugs and herbal drug preparations*) zdefiniowanym w Farmakopei Europejskiej.

Odnośnie do nomenklatury substancji roślinnej należy przedstawić dwuczłonową nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor) oraz chemotyp (gdy stosowne), części roślin, definicję substancji roślinnej, inne nazwy (synonimy wspomniane w innych farmakopeach) i kod laboratoryjny.

Odnośnie do nomenklatury przetworu roślinnego przedstawia się dwuczłonową nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor), oraz chemotyp (gdy stosowne), części roślin, definicję przetworu roślinnego, proporcje substancji roślinnej do przetworu roślinnego, rozpuszczalnik(-i) do ekstrakcji, inne nazwy (synonimy wspomniane w innych farmakopeach) oraz kod laboratoryjny.

Dla udokumentowania sekcji dotyczącej struktury substancji roślinnej(-ych) i przetworu(-ów) roślinnego(-ych), w stosownych przypadkach, podaje się

fizyczną formę, opis elementów o znanym działaniu terapeutycznym lub znaczników (wzór cząsteczkowy, masa cząsteczkowa, wzór strukturalny, włączając względną i absolutną stereochemię) jak również inny(-e) element(-y).

Aby udokumentować sekcję dotyczącą wytwórcy substancji roślinnej, w stosownych przypadkach przedstawia się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego dostawcy, w tym wytwórców kontraktowych, i każde proponowane miejsce lub obiekt, w którym odbywa się produkcja/zbiór i badanie substancji roślinnej.

Aby udokumentować sekcję dotyczącą wytwórcy przetworu roślinnego, w stosownych przypadkach przedstawia się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, w tym wytwórców kontraktowych, i każde proponowane miejsce lub obiekt, w którym odbywa się wytwarzanie i badanie przetworu roślinnego.

W odniesieniu do opisu procesu wytwarzania i kontroli procesu dla substancji roślinnej przedstawia się informacje, które pozwalają stosownie opisać produkcję roślin i ich zbieranie, w tym źródło geograficzne rośliny leczniczej i warunki uprawy, zbioru, suszenia i przechowywania.

W odniesieniu do opisu procesu wytwarzania i kontroli procesu dla przetworu roślinnego przedstawia się informacje, które pozwalają stosownie opisać wytwarzanie przetworu roślinnego, w tym opis przetwarzania, rozpuszczalniki i odczynniki, etapy oczyszczania i normalizacji.

W odniesieniu do rozwoju procesu wytwarzania należy przedstawić krótkie podsumowanie rozwoju substancji roślinnej(-ych) i przetworu(-ów) roślinnego(-ych), tam gdzie stosowne, uwzględniając proponowaną drogę podania i stosowanie. W razie potrzeby omawia się wyniki porównawcze składu fitochemicznego substancji roślinnych i przetworów roślinnych, w stosownych przypadkach, wykorzystane w towarzyszących danych bibliograficznych oraz substancji roślinnych i przetworów roślinnych, w stosownych przypadkach, zawartych jako substancja(-e) czynna(-e) w roślinnym produkcie leczniczym.

W odniesieniu do wyjaśnienia struktury i innych właściwości substancji roślinnej przedstawia się informacje o charakterystyce botanicznej, makroskopowej, mikroskopowej, fitochemicznej i aktywności biologicznej, w razie konieczności.

W odniesieniu do wyjaśnienia struktury i innych właściwości przetworu roślinnego przedstawia się informacje o charakterystyce fito- i fizykochemicznej i aktywności biologicznej, jeżeli jest to konieczne.

W stosownych przypadkach przedstawia się specyfikacje dla substancji roślinnej(-ych) i przetworu(-ów) roślinnego(-ych).

W stosownych przypadkach przedstawia się procedury analityczne używane do badania substancji roślinnej(-ych) i przetworu(-ów) roślinnego(-ych).

W odniesieniu do walidacji procedur analitycznych w stosownych przypadkach przedstawia się informacje o zatwierdzeniu procedur analitycznych stosowanych do badania substancji roślinnych i przetworów roślinnych, włączając dane doświadczalne.

W odniesieniu do analiz serii przedstawia się opis serii i wyniki analizy serii dla substancji roślinnych i przetworów roślinnych, w stosownych przypadkach, w tym dla substancji farmakopealnych.

Podaje się uzasadnienie, tam gdzie stosowne, dla specyfikacji substancji roślinnych i przetworów roślinnych.

Podaje się informacje o wzorcach i materiałach odniesienia używanych dla badań substancji roślinnych i przetworów roślinnych, w stosownych przypadkach.

Jeżeli substancja roślinna lub przetwór roślinny są przedmiotem monografii, wnioskodawca może zwrócić się o certyfikat zgodności przyznany przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków.

2) Ziołowe produkty lecznicze

W odniesieniu do rozwoju formulacji przedstawia się krótkie podsumowanie opisujące rozwój roślinnego produktu leczniczego, uwzględniając proponowane drogi podania i stosowanie. W stosownych przypadkach omawia się wyniki porównawcze składu fitochemicznego produktów występujących w przedstawionych danych bibliograficznych oraz roślinnego produktu leczniczego objętego wnioskiem.

5. SIEROCE PRODUKTY LECZNICZE

— W przypadku sierocych produktów leczniczych w rozumieniu rozporządzenia (WE) nr 141/2000 można stosować przepisy ogólne części II-6 (wyjątkowe okoliczności). Wnioskodawca musi zatem uzasadnić w podsumowaniach nieklinicznych i klinicznych przyczyny, dla których nie jest możliwe dostarczenie kompletnej informacji i przedstawić uzasadnienie stosunku korzyści do ryzyka dla danego sierocego produktu leczniczego.

— Jeżeli wnioskodawca wnioskujący o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu sierocego produktu leczniczego przywołuje przepisy art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt (ii) i części II-1 niniejszego załącznika (ugruntowane zastosowanie medyczne), systematyczne i udokumentowane stosowanie odnośnej substancji odnosi się – na zasadzie odstępstwa – do stosowania tej substancji zgodnie z przepisami art. 5 niniejszej dyrektywy.

CZĘŚĆ IV

PRODUKTY LECZNICZE TERAPII ZAAWANSOWANEJ

1. WPROWADZENIE

Wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych terapii zaawansowanej określonych w art. 2 ust. 1 lit. a) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 spełniają wymagania w zakresie formatu (moduły 1, 2, 3, 4 i 5) opisane w części I niniejszego załącznika.

Stosuje się wymagania techniczne w modułach 3, 4 i 5 dotyczące biologicznych produktów leczniczych, tak jak opisano to w części I niniejszego załącznika. W szczególnych wymaganiach dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej opisanych w sekcjach 3, 4 i 5 niniejszej części wyjaśniono, w jaki sposób wymagania zawarte w części I stosuje się do produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Ponadto, w stosownych przypadkach, uwzględniając specyfikę produktów leczniczych terapii zaawansowanej, określono dodatkowe wymagania.

Z uwagi na szczególny charakter produktów leczniczych terapii zaawansowanej, w celu określenia zakresu nieklinicznych i klinicznych danych odpowiedniej jakości, które należy włączyć do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, można zastosować podejście oparte na analizie ryzyka, zgodnie z wytycznymi naukowymi odnoszącymi się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych określonymi w pkt 4 „Wprowadzenie i zasady ogólne”.

Analiza ryzyka może objąć wszystkie etapy rozwoju produktu. Czynniki ryzyka, które można uwzględnić, obejmują: pochodzenie komórek (autologiczne, alogeniczne, ksenogenne), zdolność do rozmnażania się lub różnicowania oraz wywoływania reakcji odpornościowej, stopień manipulacji komórkami, połączenie komórek z cząsteczkami bioaktywnymi lub materiałami strukturalnymi, charakter produktów leczniczych terapii genowej, zakres w jakim używane *in vivo* wirusy i drobnoustroje są zdolne do replikacji, stopień integracji sekwencji kwasu nukleinowego lub genów z genomem, aktywność w długim okresie czasu, ryzyko onkogenności oraz sposób podawania lub stosowania.

W analizie ryzyka można również uwzględnić odpowiednie dostępne dane niekliniczne i kliniczne lub doświadczenie z innymi pokrewnymi produktami leczniczymi terapii zaawansowanej.

Wszelkie odstępstwa od wymogów niniejszego załącznika muszą być naukowo uzasadnione w module 2 dokumentacji dołączanej do wniosku. W przypadku gdy stosuje się opisaną powyżej analizę ryzyka, należy również włączyć jej opis do modułu 2. W tym przypadku należy omówić zastosowaną metodologię, rodzaj zidentyfikowanego ryzyka i implikacje podejścia opartego na analizie ryzyka dla programu rozwoju i oceny oraz opisać wszelkie odchylenia od wymogów niniejszego załącznika wynikające z analizy ryzyka.

2. DEFINICJE

Oprócz definicji zawartych w rozporządzeniu (WE) nr 1394/2007 do celów niniejszego załącznika stosuje się definicje określone w sekcjach 2.1 i 2.2.

2.1. **Produkt leczniczy terapii genowej**

Produkt leczniczy terapii genowej oznacza biologiczny produkt leczniczy, który posiada następujące właściwości:

a) zawiera substancję czynną zawierającą lub składającą się z rekombinowanego kwasu nukleinowego, stosowaną lub podawaną ludziom w celu regulacji, naprawy, zastąpienia, dodania lub usunięcia sekwencji genetycznej;

b) jego skutki terapeutyczne, profilaktyczne lub diagnostyczne wiążą się bezpośrednio z zawartą w nim sekwencją rekombinowanego kwasu nukleinowego lub z produktem ekspresji genetycznej tej sekwencji.

Produkty lecznicze terapii genowej nie obejmują szczepionek przeciwko chorobom zakaźnym.

2.2. **Produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej**

Produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej oznacza biologiczny produkt leczniczy, który posiada następujące właściwości:

a) zawiera komórki lub tkanki lub składa się z komórek lub tkanek, które poddano znaczącej manipulacji prowadzącej do zmiany charakterystyki biologicznej, funkcji fizjologicznych lub właściwości strukturalnych istotnych dla zamierzonego zastosowania klinicznego, lub z komórek lub tkanek, które nie są przeznaczone do tej samej podstawowej funkcji lub tych samych podstawowych funkcji u biorcy co u dawcy;

b) jest stosowany lub podawany ludziom w celu leczenia, zapobiegania chorobom lub ich diagnozowania, poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne jego komórek lub tkanek lub jest prezentowany jako posiadający takie właściwości.

Do celów lit. a) manipulacje wymienione w szczególności w załączniku I do rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 nie są uznawane za znaczące manipulacje.

3. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DOTYCZĄCE MODUŁU 3

3.1. Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej

Należy przedstawić opis systemu identyfikowalności, który zamierza ustanowić i utrzymać posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, aby zapewnić możliwość prześledzenia drogi danego produktu oraz związanych z nim materiałów wyjściowych i surowców, włącznie z wszystkimi substancjami mającymi kontakt z komórkami lub tkankami, które może zawierać, od źródła, poprzez wytwarzanie, pakowanie, przechowywanie, transport oraz dostarczanie do szpitala, instytucji lub prywatnego zakładu opieki zdrowotnej, w których produkt ten jest stosowany.

System identyfikowalności uzupełnia wymogi ustanowione na mocy dyrektywy 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady([16]) w odniesieniu do komórek i tkanek ludzkich, z wyjątkiem komórek krwi, oraz dyrektywy 2002/98/WE w odniesieniu do komórek krwi ludzkiej i jest z nimi zgodny.

3.2. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej

3.2.1. *Wprowadzenie: produkt gotowy, substancja czynna i materiały wyjściowe*

3.2.1.1. Produkt leczniczy terapii genowej zawierający sekwencję (sekwencje) rekombinowanego kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowane mikroorganizmy lub wirusy

Gotowy produkt leczniczy składa się z sekwencji kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowanych mikroorganizmów lub wirusów zawartych w postaci farmaceutycznej w swoim końcowym bezpośrednim opakowaniu do zamierzonego zastosowania medycznego. Gotowy produkt leczniczy może być połączony z wyrobem medycznym lub aktywnym wyrobem medycznym do implantacji.

[16] Dz.U. L 102 z 7.4.2004, s. 48.

Substancja czynna składa się z sekwencji kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowanego(-ych) mikroorganizmu(-ów) lub wirusa(-ów).

3.2.1.2. Produkty lecznicze terapii genowej zawierające komórki zmodyfikowane genetycznie

Gotowy produkt leczniczy składa się z komórek zmodyfikowanych genetycznie zawartych w postaci farmaceutycznej w swoim końcowym bezpośrednim opakowaniu do zamierzonego zastosowania medycznego. Gotowy produkt leczniczy może być połączony z wyrobem medycznym lub aktywnym wyrobem medycznym do implantacji.

Substancja czynna składa się z komórek genetycznie zmodyfikowanych przez jeden z produktów wymienionych w sekcji 3.2.1.1 powyżej.

3.2.1.3. W przypadku produktów składających się z wirusów lub wektorów wirusowych materiałami wyjściowymi są składniki, z których otrzymuje się wektora wirusowego, tj. macierzysty siewny wektor wirusowy lub plazmidy stosowane do transfekcji komórek pakujących oraz banku macierzystego linii komórek pakujących.

3.2.1.4. W przypadku produktów składających się z plazmidów, wektorów niewirusowych i genetycznie zmodyfikowanego(-ych) mikroorganizmu(-ów) innego(-ych) niż wirusy lub wektory wirusowe materiałami wyjściowymi są składniki stosowane do wytworzenia komórki produkującej, tj. plazmid, bakteria gospodarz oraz bank macierzysty rekombinowanych komórek drobnoustrojów.

3.2.1.5. W przypadku komórek genetycznie zmodyfikowanych materiałami wyjściowymi są składniki stosowane do otrzymania komórek genetycznie zmodyfikowanych, tj. materiały wyjściowe do wytworzenia wektora, wektor oraz ludzkie lub zwierzęce komórki. Zasady dobrej praktyki wytwarzania obowiązują od systemu banku stosowanego do wytworzenia wektora.

3.2.2. *Szczególne wymagania*

Oprócz wymogów określonych w sekcjach 3.2.1 i 3.2.2 części I niniejszego załącznika stosuje się następujące wymagania:

a) przedstawiane są informacje dotyczące wszystkich materiałów wyjściowych stosowanych do wytwarzania substancji czynnej, włącznie z produktami niezbędnymi do modyfikacji genetycznej ludzkich lub zwierzęcych komórek oraz, w stosownych przypadkach, dalszej hodowli i konserwacji genetycznie zmodyfikowanych komórek, biorąc pod uwagę możliwy brak etapów oczyszczania;

b) dla produktów zawierających mikroorganizm lub wirusa przedstawiane są dane dotyczące modyfikacji genetycznej, analizy sekwencji, atenuacji wirulencji, tropizmu dla specyficznych tkanek i rodzajów komórek, zależności mikroorganizmu lub wirusa od cyklu komórkowego, patogenności i charakterystyki macierzystego szczepu;

c) w odpowiednich sekcjach dokumentacji opisuje się zanieczyszczenia związane z procesem oraz zanieczyszczenia związane z produktem, w szczególności zdolne do replikacji zanieczyszczenia wirusowe, jeżeli wektor zaprojektowano jako niezdolny do replikacji;

d) dla plazmidów dokonuje się kwantyfikacji różnych form plazmidów przez cały okres trwałości produktu.

e) dla komórek zmodyfikowanych genetycznie bada się właściwości komórek przed i po modyfikacji genetycznej, a także przed i po każdej kolejnej procedurze zamrażania/przechowywania.

Dla komórek zmodyfikowanych genetycznie, poza szczególnymi wymaganiami dotyczącymi produktów leczniczych terapii genowej, stosuje się wymogi jakości dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej (zob. sekcja 3.3).

3.3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej

3.3.1. *Wprowadzenie: produkt gotowy, substancja czynna i materiały wyjściowe*

Gotowy produkt leczniczy składa się z substancji czynnej zawartej w postaci użytkowej w swoim końcowym bezpośrednim opakowaniu do zamierzonego zastosowania medycznego oraz, dla produktów leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej, w swoim końcowym składzie.

Substancja czynna składa się ze zmodyfikowanych komórek lub tkanek.

Dodatkowe substancje (np. rusztowania, matryce, wyroby, biomateriały, biocząsteczki lub inne składniki) połączone z manipulowanymi komórkami i stanowiące ich integralną część uznaje się za materiały wyjściowe, nawet jeśli nie są one pochodzenia biologicznego.

Materiały używane w trakcie wytwarzania substancji czynnej (np. pożywki, czynniki wzrostu), które nie wchodzą w skład substancji czynnej, uznaje się za surowce.

3.3.2. *Szczególne wymagania*

Oprócz wymogów określonych w sekcjach 3.2.1 i 3.2.2 części I niniejszego załącznika stosuje się następujące wymagania:

3.3.2.1. Materiały wyjściowe

a) Przedstawia się informacje zbiorcze dotyczące dawstwa, pobierania i testowania tkanek i komórek ludzkich stosowanych jako materiały wyjściowe, zgodnie z dyrektywą 2004/23/WE. Jeżeli niezdrowe komórki lub tkanki (np. tkanka nowotworowa) stosowane są jako materiały wyjściowe, należy uzasadnić ich użycie.

b) Jeżeli łączy się populacje komórek alogenicznych, należy opisać strategie łączenia i środki umożliwiające ich śledzenie.

c) Potencjalną zmienność wprowadzoną poprzez komórki i tkanki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego należy uwzględnić przy walidacji procesu wytwarzania, określaniu charakterystyki substancji czynnej i produktu gotowego, rozwoju badań, określaniu specyfikacji i trwałości.

d) Dla ksenogennych produktów pochodzenia komórkowego przedstawia się informacje dotyczące pochodzenia zwierząt (takie jak pochodzenie geograficzne, hodowla zwierząt, wiek), szczególnych kryteriów akceptacji, środków zapobiegania i monitorowania infekcji u zwierząt-dawców, badań zwierząt na obecność czynników zakaźnych(w tym na pionowo przenoszone drobnoustroje i wirusy) oraz informacje o odpowiednich pomieszczeniach dla zwierząt.

e) W przypadku produktów pochodzenia komórkowego pochodzących od zwierząt zmodyfikowanych genetycznie opisuje się szczególne właściwości komórek związane z modyfikacją genetyczną. Przedstawia się szczegółowy opis metody hodowli i charakterystykę zwierzęcia transgenicznego.

f) Dla modyfikacji genetycznej komórek stosuje się wymogi techniczne określone w sekcji 3.2.

g) Opisuje się i uzasadnia procedury badania wszelkich dodatkowych substancji (np. rusztowań, matryc, wyrobów, biomateriałów, biocząsteczek lub innych składników), połączonych ze zmodyfikowanymi komórkami i stanowiących ich integralną część.

h) Dla rusztowań, matryc i wyrobów objętych zakresem definicji wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji

przedstawia się informacje do oceny produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej wymagane zgodnie z sekcją 3.4.

3.3.2.2. Proces wytwarzania

a) Proces wytwarzania waliduje się, aby zapewnić stabilność procesu i jednorodność poszczególnych serii, integralność czynnościową komórek w całym procesie wytwarzania i transporcie, aż do momentu zastosowania lub podania, oraz odpowiedni stan zróżnicowania.

b) Jeżeli komórki są hodowane bezpośrednio wewnątrz lub na matrycy, rusztowaniu lub wyrobie, przedstawia się informacje o walidacji procesu hodowli komórek w odniesieniu do wzrostu komórek, funkcji i integralności połączenia.

3.3.2.3. Charakterystyka i strategia kontroli

a) Przedstawia się istotne informacje na temat charakterystyki populacji komórek lub mieszaniny komórek dotyczące ich identyfikacji, czystości (ubocznych czynników drobnoustrojowych i zanieczyszczeń komórkowych), żywotności, potencji, kariologii, tumorogenności i przydatności do zamierzonego zastosowania leczniczego. Wykazuje się genetyczną trwałość komórek.

b) Przedstawia się dane jakościowe oraz, jeżeli jest to możliwe, dane ilościowe dotyczące zanieczyszczeń związanych z procesem oraz produktem, a także wszelkich materiałów, które podczas produkcji mogą wprowadzić produkty degradacji. Uzasadnia się zakres określania zanieczyszczeń.

c) Jeżeli niektórych badań warunkujących zwolnienie nie można przeprowadzić na substancji czynnej lub produkcie gotowym, a jedynie na głównych produktach pośrednich lub jako badania w trakcie procesu, należy to uzasadnić.

d) Jeżeli cząsteczki aktywne biologicznie (takie jak czynniki wzrostu, cytokiny) są obecne jako składniki produktu pochodzenia komórkowego, charakteryzuje się ich wpływ i interakcje z innymi składnikami substancji czynnej.

e) Jeżeli struktura trójwymiarowa stanowi część zamierzonej funkcji, to część charakterystyki dla tych produktów pochodzenia komórkowego stanowią: stan zróżnicowania, strukturalna i funkcjonalna organizacja komórek oraz, w stosownych przypadkach, utworzona macierz zewnątrzkomórkowa. W razie potrzeby charakterystykę fizykochemiczną uzupełnia się badaniami nieklinicznymi.

3.3.2.4. Substancje pomocnicze

Dla substancji pomocniczych używanych w produktach pochodzenia komórkowego lub tkankowego (np. składników podłoża transportowego) stosuje się wymagania dotyczące nowych substancji pomocniczych ustanowione w części I niniejszego załącznika, chyba że istnieją dane dotyczące interakcji pomiędzy komórkami lub tkankami oraz substancjami pomocniczymi.

3.3.2.5. Badania rozwojowe

Opis programu rozwojowego obejmuje wybór materiałów i procesów. W szczególności omawia się w nim integralność populacji komórek w końcowej formulacji.

3.3.2.6. Materiały odniesienia

Opisuje się i dokumentuje istotny i specyficzny dla substancji czynnej lub produktu gotowego wzorzec odniesienia.

3.4. Szczególne wymagania dotyczące produktów leczniczych terapii zaawansowanej zawierających wyroby

3.4.1. *Produkt leczniczy terapii zaawansowanej zawierający wyroby określony w art. 7 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007*

Przedstawia się opis właściwości fizycznych i działania produktu oraz opis metod projektowania produktu.

Opisuje się interakcje i zgodność pomiędzy genami, komórkami lub tkankami oraz składnikami strukturalnymi.

3.4.2. *Produkty lecznicze skojarzonej terapii zaawansowanej określone w art. 2 ust. 1 lit. d) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007*

Dla części komórkowej lub tkankowej produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej stosuje się szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej określone w sekcji 3.3, a w przypadku komórek zmodyfikowanych genetycznie, szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej określone w sekcji 3.2.

Wyrób medyczny lub aktywny wyrób medyczny do implantacji może stanowić integralną część substancji czynnej. Jeżeli wyrób medyczny lub aktywny wyrób medyczny do implantacji jest połączony z komórkami w czasie wytwarzania, stosowania lub podawania produktów gotowych, uznaje się go za integralną część produktu gotowego.

Przedstawia się informacje związane z wyrobem medycznym lub aktywnym wyrobem medycznym do implantacji (który stanowi integralną część substancji czynnej lub produktu gotowego) istotne dla oceny produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej. Informacje te obejmują:

a) informacje dotyczące wyboru i zamierzonej funkcji wyrobu medycznego lub wyrobu medycznego do implantacji oraz wykazanie zgodności wyrobu z innymi składnikami produktu;

b) dowód zgodności części wyrobu medycznego z zasadniczymi wymogami ustanowionymi w załączniku I do dyrektywy Rady 93/42/EWG([17]) lub zgodności części aktywnego wyrobu medycznego do implantacji z zasadniczymi wymogami ustanowionymi w załączniku 1 do dyrektywy Rady 90/385/EWG([18]);

c) w stosownych przypadkach dowód zgodności wyrobu medycznego lub wyrobu medycznego do implantacji z wymogami dotyczącymi BSE/TSE ustanowionymi w dyrektywie Komisji 2003/32/WE([19]);

d) jeśli jest to możliwe, wyniki każdej oceny części wyrobu medycznego lub części aktywnego wyrobu medycznego do implantacji dokonanej przez jednostkę notyfikowaną zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG lub dyrektywą 90/385/EWG.

Jednostka notyfikowana, która przeprowadziła ocenę, o której mowa w lit. d) niniejszej sekcji, udostępnia na żądanie właściwego organu oceniającego wniosek wszelkie informacje związane z wynikami oceny zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG lub dyrektywą 90/385/EWG. Może to obejmować informacje i dokumenty zawarte w danym wniosku o ocenę zgodności, jeśli jest to konieczne do oceny całego produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej.

4. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DOTYCZĄCE MODUŁU 4

4.1. **Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej**

Wymagania zawarte w module 4 części I niniejszego załącznika dotyczące badań farmakologicznych i toksykologicznych produktów leczniczych nie zawsze są odpowiednie z powodu wyjątkowych i różnorodnych biologicznych i strukturalnych właściwości produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Wymogi techniczne zawarte w poniższych sekcjach 4.1, 4.2 i 4.3 wyjaśniają,

[17] Dz.U. L 169 z 12.7.1993, s. 1.
[18] Dz.U. L 189 z 20.7.1990, s. 17.
[19] Dz.U. L 105 z 26.4.2003, s. 18.

w jaki sposób wymagania określone w części I niniejszego załącznika stosuje się do produktów leczniczych terapii zaawansowanej. W stosownych przypadkach określono dodatkowe wymagania, uwzględniając specyfikę produktów leczniczych terapii zaawansowanej.

Przesłanki dla nieklinicznych badań rozwojowych i kryteria doboru właściwych gatunków i modeli (*in vitro* i *in vivo*) omawia się i uzasadnia w przeglądzie nieklinicznym. Wybrane zwierzęce modele mogą obejmować zwierzęta mające obniżoną odporność, zwierzęta typu knock-out, humanizowane lub transgeniczne. Należy uwzględnić użycie modeli homologicznych (np. komórki myszy analizowane u myszy) lub modeli choroby, szczególnie w przypadku badań immunogenności i immunotoksyczności.

Oprócz wymogów określonych w części I przedstawia się dane dotyczące bezpieczeństwa, odpowiedniości i biokompatybilności wszystkich składników strukturalnych (takich jak rusztowania, matryce i wyroby) oraz wszelkich substancji dodatkowych (takich jak produkty komórkowe, biocząsteczki, biomateriały i substancje chemiczne) obecnych w produkcie gotowym. Bierze się pod uwagę ich fizyczne, mechaniczne, chemiczne i biologiczne właściwości.

4.2. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej**

Aby ustalić zasięg i rodzaj badań nieklinicznych niezbędnych do określenia odpowiedniego poziomu danych nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa, bierze się pod uwagę projekt i rodzaj produktu leczniczego terapii genowej.

4.2.1. *Farmakologia*

a) Badania (*in vitro* i *in vivo*) działań odnoszących się do proponowanego zastosowania terapeutycznego (tj. badania farmakodynamiczne polegające na udowodnieniu słuszności koncepcji) przedstawia się, wykorzystując modele i stosowne gatunki zwierząt w celu wykazania, że sekwencja kwasu nukleinowego osiąga zamierzony cel (docelowy organ lub komórki) i spełnia swoją zamierzoną funkcję (poziom ekspresji i działalność funkcjonalną). W badaniach biomedycznych przedstawia się czas działania sekwencji kwasu nukleinowego oraz proponowany schemat dawkowania.

b) Selektywność działania: jeżeli produkt leczniczy terapii genowej ma mieć działanie selektywne lub swoiste, przedstawia się badania potwierdzające specyficzność i czas trwania jego funkcjonalności i działania w docelowych komórkach lub tkankach.

4.2.2. *Farmakokinetyka*

a) Badania biodystrybucji obejmują badania trwałości, klirensu i mobilizacji. Badania biodystrybucji dodatkowo zajmują się ryzykiem transmisji w linii germinalnej.

b) Wyniki badań rozprzestrzeniania się i ryzyka przeniesienia na osoby trzecie przekazuje się wraz z oceną ryzyka dla środowiska naturalnego, chyba że postanowiono inaczej i odpowiednio uzasadniono we wniosku w oparciu o rodzaj produktu.

4.2.3. *Toksykologia*

a) Ocenia się toksyczność gotowego produktu leczniczego terapii genowej. Ponadto, w zależności od rodzaju produktu, należy rozważyć indywidualne badanie substancji czynnej i substancji pomocniczych oraz ocenić skutek *in vivo* produktów związanych z ekspresją sekwencji kwasu nukleinowego, które nie mają spełniać funkcji fizjologicznej.

b) Badania toksyczności po podaniu jednorazowym można połączyć z badaniami farmakologii bezpieczeństwa i farmakokinetycznymi, np. w celu zbadania trwałości.

c) W przypadku gdy przewiduje się wielokrotne podawanie ludziom, przedstawia się badania toksyczności po podaniu wielokrotnym. Sposób i schemat podawania powinien ściśle odpowiadać planowanemu dawkowaniu klinicznemu. W przypadkach gdy podanie jednorazowe może spowodować przedłużenie działania sekwencji kwasu nukleinowego u ludzi, należy rozważyć przeprowadzenie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym. Czas trwania takich badań może być dłuższy niż w standardowych badaniach toksyczności, w zależności od trwałości produktu leczniczego terapii genowej oraz przewidywanego potencjalnego ryzyka. Przedstawia się uzasadnienie czasu trwania badań.

d) Badana jest genotoksyczność. Standardowe badania genotoksyczności prowadzone są jednak wyłącznie, jeżeli są niezbędne do zbadania określonego zanieczyszczenia lub składnika systemu dostarczania.

e) Badana jest rakotwórczość. Nie są wymagane standardowe, przeprowadzane na gryzoniach badania rakotwórczości, obejmujące cały okres ich życia. W zależności od rodzaju produktu należy jednak ocenić tumorogenność na odpowiednich modelach *in vivo/in vitro*.

f) Działanie szkodliwe na rozrodczość i toksyczność rozwojowa: przedstawia się badania wpływu na płodność i ogólne funkcje reprodukcyjne. Przedstawia się badania embriotoksyczności, fetotoksyczności i toksyczności okołoporodowej oraz badania transmisji w linii germinalnej,

chyba że postanowiono inaczej i odpowiednio uzasadniono we wniosku na podstawie rodzaju produktu.

g) *Dodatkowe badania toksyczności*

— Badania integracji: dla każdego produktu leczniczego terapii genowej przedstawia się badania integracji, chyba że nieprzeprowadzenie tych badań jest naukowo uzasadnione, np. jeżeli sekwencje kwasu nukleinowego nie zostaną wprowadzone do jądra komórkowego. Dla produktów leczniczych terapii genowej, w przypadku których nie oczekuje się zdolności do integracji, przeprowadza się badania integracji, jeżeli dane dotyczące biodystrybucji wskazują na niebezpieczeństwo transmisji w linii germinalnej.

— Immunogenność i immunotoksyczność: bada się potencjalne skutki immunogenne i immunotoksyczne.

4.3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej

4.3.1. *Farmakologia*

a) Pierwotne badania farmakologiczne muszą pozwolić na udowodnienie słuszności koncepcji. Bada się interakcję produktów pochodzenia komórkowego z otaczającą je tkanką.

b) Określa się ilość produktu niezbędną do osiągnięcia pożądanego efektu/skutecznej dawki oraz, w zależności od rodzaju produktu, częstotliwość dawkowania.

c) Uwzględnia się wtórne badania farmakologiczne, aby ocenić potencjalne efekty fizjologiczne niezwiązane z pożądanym efektem terapeutycznym produktu leczniczego somatycznej terapii komórkowej, produktu inżynierii tkankowej lub dodatkowych substancji, ponieważ poza będącym(-i) przedmiotem zainteresowania białkiem(-ami) mogą być wydzielane cząsteczki aktywne biologicznie lub będące przedmiotem zainteresowania białko(-a) może(-gą) mieć niepożądane miejsca docelowe.

4.3.2. *Farmakokinetyka*

a) Nie wymaga się konwencjonalnych badań farmakokinetycznych w celu zbadania wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Bada się jednak parametry takie jak żywotność, długość życia, dystrybucja, wzrost, zróżnicowanie oraz migracje, chyba że postanowiono inaczej i odpowiednio uzasadniono we wniosku rodzajem produktu.

b) Dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej i produktów inżynierii tkankowej wytwarzających biocząsteczki czynne układowo bada się dystrybucję, czas trwania i poziom ekspresji tych cząsteczek.

4.3.3. *Toksykologia*

a) Ocenia się toksyczność produktu gotowego. Bierze się pod uwagę indywidualne badanie substancji czynnej(-ych), substancji pomocniczych, dodatkowych substancji oraz wszelkich zanieczyszczeń związanych z procesem.

b) Czas trwania obserwacji może być dłuższy niż w standardowych badaniach toksyczności; uwzględnia się przewidywany cykl życia produktu leczniczego, łącznie z jego profilem farmakodynamicznym i farmakokinetycznym. Uzasadnia się czas trwania obserwacji.

c) Konwencjonalne badania rakotwórczości i genotoksyczności nie są wymagane, z wyjątkiem badania tumorogenności produktu.

d) Bada się potencjalne skutki immunogenne i immunotoksyczne.

e) W przypadku produktów pochodzenia komórkowego zawierających komórki zwierzęce bierze się pod uwagę związane z nimi szczególne obawy dotyczące bezpieczeństwa, np. ryzyko przeniesienia na ludzi patogenów ksenogennych.

5. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DOTYCZĄCE MODUŁU 5

5.1. **Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej**

5.1.1. Szczególne wymagania w tej sekcji części IV są wymaganiami dodatkowymi wobec wymogów zawartych w module 5 części I niniejszego załącznika.

5.1.2. W przypadku gdy zastosowanie kliniczne produktów leczniczych terapii zaawansowanej wymaga specyficznej terapii towarzyszącej i obejmuje zabiegi chirurgiczne, należy zbadać i opisać całą procedurę terapeutyczną. Przedstawia się informacje dotyczące standaryzacji i optymalizacji tych procedur w trakcie rozwoju klinicznego.

Jeżeli wyroby medyczne zastosowane podczas zabiegów chirurgicznych do celów stosowania, implantacji lub podawania produktu leczniczego terapii zaawansowanej mogą mieć wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo produktu terapii zaawansowanej, przedstawia się informacje dotyczące tych wyrobów.

Określa się specjalistyczne kompetencje wymagane do stosowania, implantacji, podawania lub dla działań uzupełniających. W razie potrzeby przedstawia się plan szkolenia pracowników służby zdrowia w zakresie procedur używania, stosowania, implantacji lub podawania tych produktów.

5.1.3. Z uwagi na to, że ze względu na charakter produktów leczniczych terapii zaawansowanej ich proces wytwarzania może się zmienić w trakcie rozwoju klinicznego, mogą być wymagane dodatkowe badania w celu wykazania porównywalności.

5.1.4. Podczas rozwoju klinicznego uwzględnia się ryzyko wynikające z potencjalnych czynników zakaźnych lub użycia materiałów pochodzenia zwierzęcego oraz środki wprowadzane w celu ograniczenia takiego ryzyka.

5.1.5. Dobór dawek i schemat stosowania określa się na podstawie badań nad dawkowaniem.

5.1.6. Skuteczność proponowanych wskazań należy wykazać poprzez odpowiednie wyniki badań biomedycznych, w których zastosowano punkty końcowe istotne z klinicznego punktu widzenia dla zamierzonego zastosowania. W pewnych warunkach klinicznych mogą być wymagane dowody na długotrwałą skuteczność. Przedstawia się strategię oceny długotrwałej skuteczności.

5.1.7. Plan zarządzania ryzykiem obejmuje strategię długoterminowej realizacji zaleceń dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

5.1.8. Dla produktów leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej badania bezpieczeństwa i skuteczności są projektowane i prowadzone dla całego produktu terapii skojarzonej.

5.2. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej

5.2.1. *Badania farmakokinetyczne na ludziach*

Badania farmakokinetyczne na ludziach obejmują następujące aspekty:

a) badania rozprzestrzeniania się w celu uwzględnienia wydalania produktów leczniczych terapii genowej;

b) badania biodystrybucji;

c) badania farmakokinetyczne produktu leczniczego i cząsteczek odpowiadających za ekspresję genu (np. białka ulegające ekspresji lub sygnatury genomowe).

5.2.2. *Badania farmakodynamiczne na ludziach*

Badania farmakodynamiczne na ludziach dotyczą ekspresji i działania sekwencji kwasu nukleinowego po podaniu produktu leczniczego terapii genowej.

5.2.3. *Badania bezpieczeństwa*

Badania bezpieczeństwa obejmują następujące aspekty:

a) pojawienie się wektora zdolnego do replikacji;

b) pojawienie się nowych szczepów;

c) reasortacja istniejących sekwencji genomowych;

d) rozrost nowotworowy spowodowany mutagennością insercyjną.

5.3. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej**

5.3.1. *Produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej, których działanie opiera się na wytwarzaniu określonej(-ych) aktywnej(-ych) biocząsteczki(-ek)*

Dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej, których działanie opiera się na wytwarzaniu określonej(-ych) aktywnej(-ych) biocząsteczki(-ek), uwzględnia się, jeśli to możliwe, profil farmakokinetyczny tych cząsteczek (w szczególności dystrybucję, czas trwania i poziom ekspresji).

5.3.2. *Biodystrybucja, trwałość i długotrwałe zasiedlenie składników produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej*

W trakcie rozwoju klinicznego uwzględnia się biodystrybucję, trwałość i długotrwałe zasiedlenie składników produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej.

5.3.3. *Badania bezpieczeństwa*

Badania bezpieczeństwa obejmują następujące aspekty:

a) dystrybucję i wszczepienie po podaniu;

b) wszczepienie ektopowe;

c) transformację onkogenną oraz wierność linii komórkowej/tkankowej.

5.4. Szczególne wymagania dla produktów inżynierii tkankowej

5.4.1. *Badania farmakokinetyczne*

W przypadku gdy konwencjonalne badania farmakokinetyczne nie są istotne dla produktów inżynierii tkankowej, w trakcie rozwoju klinicznego uwzględnia się biodystrybucję, trwałość i degradację składników produktu inżynierii tkankowej.

5.4.2. *Badania farmakodynamiczne*

Badania farmakodynamiczne projektuje się i dostosowuje, uwzględniając specyfikę produktów inżynierii tkankowej. Należy udowodnić słuszność koncepcji i określić kinetykę produktu, umożliwiającą uzyskanie zamierzonej regeneracji, naprawy lub zamiany. Bierze się pod uwagę odpowiednie znaczniki farmakodynamiczne, związane z zamierzoną(-ymi) funkcją(-ami) i strukturą.

5.4.3. *Badania bezpieczeństwa*

Stosuje się przepisy sekcji 5.3.3.

ZAŁĄCZNIK III

WARUNKI, KTÓRE MUSI SPEŁNIAĆ OSOBA WYKWALIFIKOWANA

1. Osoba wykwalifikowana musi posiadać dyplom ukończenia studiów wyższych w co najmniej jednej z następujących dziedzin naukowych: farmacja, medycyna, weterynaria, chemia, chemia i technologia farmaceutyczna, biologia.

2. Osoba wykwalifikowana musi mieć co najmniej dwuletnie praktyczne doświadczenie w pełnym wymiarze czasu pracy w jednym lub kilku przedsiębiorstwach, które są upoważnionymi wytwórcami, dzięki czemu uzyskała wystarczającą wiedzę na temat wytwarzania, badania, łańcuchów dostaw, dobrej praktyki wytwarzania i systemów jakości farmaceutycznej, a także procesów regulacyjnych i treści dokumentacji w celu zapewnienia jakości produktów leczniczych.

3. Osoba wykwalifikowana posiada dyplom, świadectwo lub inny dokument potwierdzający posiadanie kwalifikacji, uzyskane po ukończeniu studiów uniwersyteckich lub studiów uznanych za równoważne przez dane państwo członkowskie, trwających co najmniej cztery lata w zakresie teoretycznym i praktycznym, w jednej z następujących dyscyplin naukowych: farmacja, medycyna, weterynaria, chemia, chemia i technologia farmaceutyczna, biologia.

   Jednakże minimalny czas trwania studiów uniwersyteckich może wynosić trzy i pół roku, w przypadku gdy następuje po nich okres kształcenia teoretycznego i praktycznego trwający przynajmniej jeden rok z zawartym w nim przynajmniej sześciomiesięcznym okresem szkolenia w aptece, potwierdzony egzaminem na poziomie uniwersyteckim.

   W przypadku gdy w państwie członkowskim istnieją dwa rodzaje studiów uniwersyteckich lub dwa rodzaje studiów uznane przez to państwo za równoważne i gdy jeden z nich trwa ponad cztery lata, a drugi ponad trzy lata, studia trwające trzy lata prowadzące do uzyskania dyplomu, świadectwa lub innego dokumentu potwierdzającego posiadanie kwalifikacji, uzyskanych po ukończeniu studiów uniwersyteckich lub ich uznanego ekwiwalentu, uważane są jako spełniające warunki dotyczące czasu trwania, o których mowa w akapicie drugim, o ile dyplomy, świadectwa i inne dokumenty potwierdzające posiadanie kwalifikacji uzyskane po ukończeniu obu rodzajów studiów uznawane są za równoważne przez dane państwo członkowskie.

   Studia obejmują nauczanie praktyczne i teoretyczne dotyczące co najmniej jednego z niżej podanych podstawowych przedmiotów:

   a) fizyka eksperymentalna,

   b) chemia ogólna i nieorganiczna,

   c) chemia organiczna,

   d) chemia analityczna,

   e) chemia farmaceutyczna, w tym analiza produktów leczniczych,

   f) biochemia ogólna i stosowana (medyczna),

   g) fizjologia,

   h) mikrobiologia,

   i) farmakologia,

   j) technologia farmaceutyczna,

k) toksykologia,

l) farmakognozja (badanie składu i skutków działania naturalnych substancji czynnych pochodzenia roślinnego i zwierzęcego).

Badania w zakresie powyższych przedmiotów powinny zostać wyważone w taki sposób, aby umożliwić danej osobie spełnienie zobowiązań określonych w art. 153.

W przypadku niektórych dyplomów, świadectw lub innych dowodów potwierdzających posiadanie kwalifikacji wymienionych w akapicie pierwszym, które nie spełniają kryteriów ustanowionych w niniejszym akapicie, właściwy organ państwa członkowskiego zapewnia, by dana osoba dostarczyła dowody posiadania odpowiedniej wiedzy w zakresie wyżej wymienionych przedmiotów.

4. Wykwalifikowana osoba uzyskała co najmniej dwuletnie doświadczenie praktyczne w co najmniej jednym przedsiębiorstwie lub co najmniej jednej jednostce nienastawionej na zysk, które są upoważnione do wytwarzania produktów leczniczych, w zakresie analizy jakościowej produktów leczniczych, analizy ilościowej substancji czynnych oraz badania i kontroli koniecznych do zapewnienia jakości produktów leczniczych.

5. Osoba zaangażowana w państwie członkowskim w działalność osoby, o której mowa w art. 152 od dnia rozpoczęcia stosowania drugiej dyrektywy Rady 75/319/EWG[20], niestosująca się do przepisów niniejszego załącznika, uznana jest za kwalifikującą się do dalszej takiej działalności w Unii.

6. Posiadacz dyplomu, świadectwa lub innego dowodu potwierdzającego posiadanie kwalifikacji przyznawanych po zakończeniu studiów uniwersyteckich – lub studiów uznawanych za równorzędne przez dane państwo członkowskie – w dziedzinie nauki umożliwiającej mu podejmowanie działań osoby określonej w art. 48 zgodnie z przepisami tego państwa członkowskiego może – jeżeli rozpoczął studia przed dniem 21 maja 1975 r. – być uznany za wykwalifikowanego do wykonywania w tym państwie członkowskim obowiązków osoby, o której mowa w art. 152, pod warunkiem że przez co najmniej dwa lata przed dniem 21 maja 1985 r. po notyfikacji niniejszej dyrektywy, w co najmniej jednym przedsiębiorstwie lub co najmniej jednej jednostce nienastawionej na zysk, które są upoważnione do wytwarzania, był zaangażowany w następujące działania: nadzór produkcji lub analiza jakościowa i ilościowa substancji czynnych oraz niezbędne badania i kontrole pod bezpośrednim nadzorem osoby, o której mowa w art. 152, w celu zapewnienia jakości produktów leczniczych.

[20] Druga dyrektywa Rady 75/319/EWG z dnia 20 maja 1975 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych dotyczących leków oryginalnych (Dz.U. L 147 z 9.6.1975, s. 13). Dyrektywa już nie obowiązuje.

ZAŁĄCZNIK IV

DANE SZCZEGÓŁOWE NA POTRZEBY OZNAKOWANIA

Następujące dane szczegółowe muszą być umieszczone na opakowaniu zewnętrznym produktów leczniczych lub, w przypadku gdy nie ma opakowania zewnętrznego, na opakowaniu bezpośrednim:

a) nazwa produktu leczniczego, również alfabetem Braille'a, po której umieszcza się informację o mocy produktu leczniczego i postaci farmaceutycznej oraz, jeśli właściwe, informację czy produkt jest przeznaczony dla niemowląt, dzieci czy dorosłych; w przypadku gdy produkt leczniczy zawiera do trzech substancji czynnych, podaje się międzynarodową niezastrzeżoną nazwę (INN) lub, jeżeli taka nazwa nie istnieje, nazwę zwyczajową;

b) zestawienie substancji czynnych, wyrażonych jakościowo i ilościowo na jednostkę dawkowania lub zgodnie z formą podania dla danej objętości lub masy, przy użyciu ich nazw zwyczajowych;

c) postać farmaceutyczna oraz zawartość według masy, objętości lub liczby dawek produktu leczniczego;

d) wykaz tych substancji pomocniczych, które mają uznane działanie lub skutek i ujęte są w szczegółowych wytycznych opublikowanych na podstawie art. 68;

e) sposób podawania oraz, w miarę potrzeb, droga podania. Należy zachować miejsce dla wskazania przepisanej dawki;

f) specjalne ostrzeżenie o tym, że produkt leczniczy należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci i poza zasięgiem ich wzroku.

g) specjalne ostrzeżenie, jeżeli jest ono niezbędne dla produktu leczniczego;

h) czytelna data ważności (miesiąc/rok);

i) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeżeli są wymagane;

j) specjalne środki ostrożności przy usuwaniu niewykorzystanych produktów leczniczych lub odpadów pochodzących z produktów leczniczych, w stosownych przypadkach, oraz wskazanie na ewentualne istniejące systemy ich odbioru;

k) nazwa oraz siedziba posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz w stosownych przypadkach nazwisko lub nazwa przedstawiciela wyznaczonego do celów reprezentacji przez posiadacza pozwolenia;

l) numer pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu;

m) numer serii nadany przez wytwórcę;

n) w przypadku produktów leczniczych wydawanych bez recepty – instrukcje stosowania;

o) w przypadku produktów leczniczych innych niż produkty radiofarmaceutyczne, o których mowa w art. 67 ust. 1, zabezpieczenia umożliwiające hurtownikom i osobom uprawnionym lub upoważnionym do dostawy produktów leczniczych dla ludności:

(i) weryfikację autentyczności produktu leczniczego, oraz

(ii) identyfikację opakowań jednostkowych;

- jak również elementy umożliwiające sprawdzenie, czy opakowanie zewnętrzne zostało naruszone.

ZAŁĄCZNIK V

ZAWARTOŚĆ CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka produktu leczniczego zawiera, według wskazanej poniżej kolejności, następujące informacje:

1) nazwa produktu leczniczego wraz z określeniem mocy produktu leczniczego i postaci farmaceutycznej;
2) skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz substancji pomocniczej, istotny dla właściwego podawania danego produktu leczniczego. Stosuje się powszechną nazwę zwyczajową lub opis chemiczny;
3) postać farmaceutyczna;
4) szczegółowe dane kliniczne:
   a) wskazania terapeutyczne,
   b) dawkowanie i sposób podawania dorosłym oraz, w miarę potrzeb, dzieciom,
   c) przeciwwskazania,
   d) specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przy stosowaniu oraz, w przypadku immunologicznych produktów leczniczych, wszelkie specjalne środki ostrożności wprowadzane przez osoby obchodzące się z takim produktem leczniczym oraz podające je pacjentom, wraz ze środkami ostrożności stosowanymi przez pacjenta,
   e) interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji,
   f) stosowanie w czasie ciąży i laktacji,
   g) wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn,
   h) działania niepożądane,
   i) przedawkowanie (objawy, ratunkowe, odtrutki);
5) właściwości farmakologiczne:
   a) właściwości farmakodynamiczne,
   b) właściwości farmakokinetyczne,
   c) dane nieklinicznе dotyczące bezpieczeństwa;
6) szczegółowe dane farmaceutyczne:
   a) wykaz substancji pomocniczych,
   b) główne niezgodności,
   c) okres trwałości, w razie potrzeby po odtworzeniu produktu leczniczego lub po pierwszym otworzeniu opakowania bezpośredniego.
   d) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu,
   e) rodzaj i zawartość pojemnika,
   f) specjalne środki ostrożności przy usuwaniu wykorzystanego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z takiego produktu leczniczego, w stosownych przypadkach. W przypadku przeciwdrobnoustrojowych produktów leczniczych – oprócz środków ostrożności – ostrzeżenie, że niewłaściwe usuwanie produktu leczniczego przyczynia się do oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe;

7) posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

8) numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

9) data przyznania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

10) data przeglądu tekstu;

11) w odniesieniu do produktów radiofarmaceutycznych – kompletne dane szczegółowe dozymetrii promieniowania wewnętrznego;

12) w odniesieniu do produktów radiofarmaceutycznych – dodatkowe szczegółowe instrukcje dla produktu leczniczego przygotowanego doraźnie oraz kontroli jakości takiego przygotowania oraz, w stosownych przypadkach, maksymalna długość okresu przechowywania, podczas którego jakikolwiek pośredni preparat, taki jak eluat lub środek farmaceutyczny gotowy do zastosowania, będzie zgodny ze specyfikacjami.

W odniesieniu do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przyznanych na mocy art. 9–12 i późniejszych modyfikacji nie jest konieczne dołączanie tych części charakterystyki referencyjnego produktu leczniczego odnoszących się do wskazań lub postaci farmaceutycznych, które są nadal chronione prawem patentowym w chwili wprowadzania do obrotu generycznego lub biopodobnego produktu leczniczego.

ZAŁĄCZNIK VI

TREŚĆ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ulotka dołączona do opakowania zawiera, według wskazanej poniżej kolejności, następujące informacje:

1) do celów identyfikacji produktu leczniczego:

   a) nazwa produktu leczniczego, po której następuje informacja o mocy produktu leczniczego i postaci farmaceutycznej oraz, w stosownych przypadkach, informacja, czy produkt jest przeznaczony dla niemowląt, dzieci czy dorosłych. Uwzględnia się nazwę zwyczajową, w przypadku gdy produkt leczniczy zawiera wyłącznie jedną substancję czynną, a jej nazwa jest nazwą własną;

   b) grupa farmako-terapeutyczna lub rodzaj działania w języku łatwo zrozumiałym dla pacjenta;

2) wskazania terapeutyczne;

3) wykaz informacji niezbędnych przed zastosowaniem produktu leczniczego:

   a) przeciwskazania,

   b) odpowiednie środki ostrożności przy stosowaniu,

   c) formy interakcji z innymi produktami leczniczymi oraz inne formy interakcji (np. alkohol, tytoń, żywność), które mogą mieć wpływ na działanie produktu leczniczego,

   d) specjalne ostrzeżenia;

4) niezbędne i zwyczajowe instrukcje odpowiedniego stosowania, w szczególności:

   a) dawkowanie,

   b) sposób podawania oraz, w razie potrzeby, droga podania;

   c) częstotliwość przyjmowania z określeniem, w razie potrzeby, odpowiednich godzin, w których produkt leczniczy może lub musi być przyjmowany,

   - oraz, w stosownych przypadkach, w zależności od charakteru produktu leczniczego:

   d) okres leczenia, w przypadku gdy powinien być ograniczony,

   e) działanie, które powinno być podjęte w przypadku przedawkowania (takie jak objawy, działania ratunkowe),

   f) postępowanie w przypadku, gdy przynajmniej jedna z dawek nie została przyjęta,

   g) wskazanie, w miarę potrzeb, ryzyka skutków zaprzestania stosowania,

   h) szczególne zalecenie, aby skonsultować się odpowiednio z lekarzem lub farmaceutą celem uzyskania wyjaśnień odnośnie do stosowania produktu leczniczego;

5) opis reakcji niepożądanych, które mogą wystąpić przy zwykłym stosowaniu produktu leczniczego, oraz, w razie potrzeby, działania, jakie należy podjąć w takim przypadku;

6) następujące informacje:

a) data ważności wskazana na etykiecie, z ostrzeżeniem o niestosowaniu produktu leczniczego po upływie tego terminu,

b) w miarę potrzeb – szczególne środki ostrożności odnośnie do przechowywania,

c) w miarę potrzeb — ostrzeżenie dotyczące niektórych widocznych objawów zepsucia się produktu,

d) pełny skład jakościowy (substancje czynne i substancje pomocnicze) oraz skład ilościowy obejmujący substancje czynne, z zastosowaniem nazw zwyczajowych, w odniesieniu do każdej prezentacji produktu leczniczego,

e) w odniesieniu do każdej prezentacji produktu leczniczego – postać farmaceutyczna oraz zawartość określona według masy, objętości lub w jednostkach dawkowania,

f) informacje o tym, gdzie znaleźć ulotkę w formatach dostępnych dla osób z niepełnosprawnościami,

g) nazwa oraz siedziba posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz, jeśli dotyczy, nazwisko lub nazwa jego wyznaczonych przedstawicieli w państwach członkowskich,

h) nazwa i adres wytwórcy;

7) data ostatniej weryfikacji ulotki dołączanej do opakowania;

8) w przypadku środków przeciwdrobnoustrojowych ostrzeżenie, że niewłaściwe stosowanie i usuwanie produktu leczniczego przyczynia się do oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Wykaz wymieniony w pkt 3:

a) uwzględnia szczególny stan niektórych kategorii osób stosujących (dzieci, kobiety w ciąży, kobiety karmiące, osoby starsze, osoby z określonymi schorzeniami i osoby z niepełnosprawnościami);

b) w stosownych przypadkach określa możliwy wpływ produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługę maszyn;

c) wymienia te substancje pomocnicze, o których informacje są istotne ze względów bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego oraz które zostały ujęte w szczegółowych wytycznych, o których mowa w art. 77.

ZAŁĄCZNIK VII

OBSZARY DLA DOSTOSOWANYCH RAM, O KTÓRYCH MOWA W ART. 28

Produkty lecznicze zawierające fagi, w przypadku gdy produkt leczniczy ma zmienny skład w zależności od konkretnego kontekstu klinicznego.

ZAŁĄCZNIK VIII

TABELA KORELACJI

Dyrektywa 2001/83/WE	Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006	Niniejsza dyrektywa
Art. 2 ust. 1		Art. 1 ust. 1 i 2
Art. 2 ust. 2		Art. 1 ust. 4
Art. 2 ust. 3		Art. 1 ust. 3 i art. 142 ust. 1 zdanie drugie
Art. 3 pkt 1, 2 i 3		Art. 1 ust. 5 lit. a), b) i c)
Art. 3 pkt 7		Art. 2 ust. 1 i 2
Art. 4 ust. 4		Art. 1 ust. 10 lit. a)
Art. 110		Art. 1 ust. 7
Art. 4 ust. 3		Art. 1 ust. 9
Art. 4 ust. 5		Art. 1 ust. 8
Art. 5 ust. 1		Art. 3 ust. 1
Art. 5 ust. 2		Art. 3 ust. 2
Art. 5 ust. 3		Art. 3 ust. 3
Art. 5 ust. 4		Art. 3 ust. 4
Art. 6 ust. 1		Art. 5
Art. 6 ust. 2		Art. 16 ust. 1
Art. 7		Art. 16 ust. 2
Art. 6 ust. 1		Art. 5 ust. 1
Art. 8 ust. 3		Art. 6 ust. 2 i załącznik I
Art. 8 ust. 3 akapit drugi i trzeci		Art. 6 ust. 3 i 4
	Art. 7 i 8	Art. 6 ust. 5

	Art. 9	Art. 6 ust. 6
Art. 12		Art. 7
Art. 10 ust. 1 akapit pierwszy		Art. 9 ust. 1
Art. 10 ust. 2 lit. b) zdanie trzecie		Art. 9 ust. 3 akapit drugi
Art. 10 ust. 1 akapit trzeci		Art. 9 ust. 3
Art. 10 ust. 2 lit. b) zdanie drugie		Art. 9 ust. 4
Art. 10 ust. 3		Art. 10
Art. 10 ust. 4		Art. 11
Art. 10a		Art. 13
Art. 10c		Art. 14
Art. 17 ust. 1 akapit pierwszy		Art. 30
Art. 17 ust. 1 akapit drugi		Art. 33 ust. 1 i 2 oraz art. 35
Art. 17 ust. 2		Art. 33 ust. 3
Art. 18		Art. 33 ust. 4
Art. 19 pkt 1		Art. 29 ust. 1 lit. a), b) i c)
	Art. 23 ust. 1	Art. 48 ust. 1 i 2
	Art. 23 ust. 2 akapit pierwszy formuła wprowadzająca i lit. a) i b)	Art. 48 ust. 3
	Art. 23 ust. 2 akapit drugi	Art. 48 ust. 4
	Art. 23 ust. 3 akapit drugi	Art. 48 ust. 5
	Art. 24	Art. 48 ust. 6
	Art. 28 ust. 1 akapit drugi	Art. 49 ust. 1
	Art. 28 ust. 2	Art. 49 ust. 2
	Art. 28 ust. 3 zdanie pierwsze	Art. 49 ust. 3

	Art. 29 akapit trzeci	Art. 49 ust. 4
Art. 20 akapit pierwszy		Art. 8
Art. 21		Art. 43
Art. 21a akapit pierwszy		Art. 44 ust. 1 lit. a)–f)
Art. 21a akapit drugi		Art. 44 ust. 2
Art. 22		Art. 45 ust. 1 i 2
Art. 26 ust. 1		Art. 47 ust. 1 lit. a), b) i c)
Art. 26 ust. 2 i 3		Art. 47 ust. 2 i 3
Art. 6 ust. 1a		Art. 56 ust. 1
Art. 23a akapit pierwszy		Art. 56 ust. 2
Art. 8 ust. 2		Art. 56 ust. 6
Art. 23a akapit trzeci		Art. 56 ust. 9
Art. 25		Art. 61
Art. 70		Art. 50
Art. 71 ust. 1		Art. 51 ust. 1 lit. a)–d)
Art. 71 ust. 2		Art. 51 ust. 3
Art. 71 ust. 3		Art. 51 ust. 4
Art. 71 ust. 4 i 5		Art. 51 ust. 5 i 6
Art. 72		Art. 52
Art. 73		Art. 53
Art. 74		Art. 54
Art. 74a		Art. 55
Art. 11 akapit pierwszy formuła wprowadzająca		Art. 62 ust. 1
Art. 11 akapit drugi		Art. 62 ust. 2

Art. 11 akapit czwarty		Art. 62 ust. 3
Art. 58		Art. 63 ust. 1
Art. 63 ust. 2 akapit pierwszy zdanie pierwsze		Art. 63 ust. 2
Art. 58		Art. 63 ust. 4
Art. 59 ust. 1 akapit pierwszy formuła wprowadzająca		Art. 64 ust. 1
Art. 59 ust. 1 akapit trzeci		Art. 64 ust. 2
Art. 59 ust. 3		Art. 64 ust. 3
Art. 54 formuła wprowadzająca		Art. 65 ust. 1
Art. 54a		Art. 67
Art. 66		Art. 68 ust. 1, 2 i 3
Art. 67		Art. 68 ust. 4
Art. 56		Art. 70
Art. 56a		Art. 71
Art. 57		Art. 72
Art. 62		Art. 73
Art. 63 ust. 1 akapit pierwszy i drugi		Art. 74 ust. 1 i 2
Art. 63 ust. 2 akapit pierwszy zdanie drugie		Art. 74 ust. 3
Art. 63 ust. 3 zdanie drugie		Art. 74 ust. 4
Art. 63 ust. 3 zdanie pierwsze		Art. 75 formuła wprowadzająca i lit. a) i b)
Art. 61		Art. 76
Art. 60		Art. 78
Art. 64		Art. 79
Art. 65		Art. 77

Art. 10 ust. 5		Art. 81 ust. 2 lit. d)
Art. 10 ust. 6		Art. 85
Art. 27		Art. 37
Art. 28 ust. 1		Art. 34 ust. 1 i 2 oraz art. 36 ust. 1 i 2
Art. 28 ust. 2		Art. 36 ust. 5 i 6
Art. 28 ust. 3		Art. 34 ust. 5
Art. 28 ust. 4 i 5		Art. 34 ust. 6 i 7 oraz art. 36 ust. 6 i 8
Art. 29 ust. 1, 2 i 3		Art. 38 ust. 1, 2 i 3
Art. 29 ust. 4 zdanie pierwsze		Art. 38 ust. 4
Art. 29 ust. 6		Art. 38 ust. 5
Art. 30 ust. 1		Art. 39
Art. 30 ust. 2		Art. 40
Art. 32 ust. 1, 2 i 3		Art. 41 ust. 1, 2 i 3
Art. 32 ust. 4 akapit pierwszy formuła wprowadzająca i lit. a)–d)		Art. 41 ust. 4 akapit pierwszy formuła wprowadzająca i lit. a)–d)
Art. 32 ust. 4 akapit drugi i trzeci		Art. 41 ust. 4 akapit drugi i trzeci
Art. 32 ust. 5		Art. 41 ust. 5
Art. 33		Art. 42
Art. 81 akapit trzeci		Art. 56 ust. 3 akapit drugi
	Art. 33	Art. 59
	Art. 35	Art. 60
Art. 34		Art. 42
	Art. 36 ust. 1	Art. 86 ust. 1
	Art. 36 ust. 2	Art. 86 ust. 2

	Art. 36 ust. 3	Art. 86 ust. 3
	Art. 36 ust. 5	Art. 86 ust. 4
Art. 22a akapit pierwszy formuła wprowadzająca i lit. a) i b)		Art. 87 ust. 1 akapit pierwszy formuła wprowadzająca i lit. a) i b)
Art. 22a akapit drugi		Art. 87 ust. 1 akapit drugi
Art. 22a ust. 2 i 3		Art. 87 ust. 2 i 3
Art. 22b		Art. 88
Art. 22c		Art. 89
Art. 23 ust. 1, 2 i 3		Art. 90 ust. 1, 2 i 3
Art. 23 ust. 4 akapit pierwszy		Art. 90 ust. 4 zdanie pierwsze
Art. 23 ust. 4 akapit drugi		Art. 90 ust. 5
Art. 23b ust. 1		Art. 92 ust. 2
Art. 23b ust. 2		Art. 92 ust. 3 zdanie pierwsze i drugie
Art. 23b ust. 2a		Art. 92 ust. 4 formuła wprowadzająca i lit. a) i b)
Art. 35		Art. 93
	Art. 45 ust. 1	Art. 94 ust. 1
	Art. 46 ust. 3	Art. 94 ust. 3
	Art. 46 ust. 4	Art. 94 ust. 4
	Art. 46 ust. 5	Art. 94 ust. 5
Art. 31 ust. 1 akapit pierwszy		Art. 95 ust. 1 akapit pierwszy zdanie pierwsze
		Art. 95 ust. 1 akapit pierwszy zdanie drugie
Art. 31 ust. 1 akapity od drugiego do piątego		Art. 95 ust. 1 akapity od drugiego do piątego
Art. 31 ust. 2, 3 i 4		Art. 95 ust. 2, 3 i 4

Art. 101		Art. 96
Art. 102 akapit pierwszy lit. a)–e)		Art. 97 ust. 1
Art. 102 akapit drugi		Art. 97 ust. 2
Art. 103		Art. 98
Art. 104 ust. 1 i 2		Art. 99 ust. 1, 2 i 3
Art. 104 ust. 3 akapit pierwszy		Art. 99 ust. 4
Art. 104 ust. 3 akapit drugi		Art. 99 ust. 5
Art. 104 ust. 4		Art. 99 ust. 6
Art. 104a		Art. 100
Art. 105		Art. 101
Art. 106		Art. 102 ust. 1 formuła wprowadzająca i lit. a)–c) oraz e)
Art. 107l		Art. 103
Art. 106a		Art. 104
Art. 107		Art. 105 ust. 1–5
Art. 107a ust. 1 akapit pierwszy zdanie pierwsze		Art. 106 ust. 1 akapit pierwszy zdanie pierwsze
Art. 107a ust. 1 akapit pierwszy zdanie drugie		Art. 106 ust. 1 akapit pierwszy zdanie trzecie
Art. 107a ust. 1 akapit drugi		Art. 106 ust. 1 akapit drugi
Art. 107a ust. 2–6		Art. 106 ust. 2–6
Art. 107b ust. 1 akapit pierwszy		Art. 107 ust. 1 akapit pierwszy
Art. 107b ust. 1 akapity drugi i trzeci		Art. 107 ust. 2
Art. 107b ust. 2 i 3		Art. 107 ust. 3 i 4
Art. 107c		Art. 108
Art. 107d		Art. 109

Art. 107e		Art. 110
Art. 107f		Art. 111
Art. 107g		Art. 112
Art. 107h		Art. 113
Art. 107i		Art. 114
Art. 107j		Art. 115
Art. 107k		Art. 116
Art. 107m		Art. 117
Art. 107n		Art. 118
Art. 107o		Art. 119
Art. 107p		Art. 120
Art. 107q		Art. 121
Art. 108		Art. 122
Art. 108a		Art. 123
Art. 108b		Art. 124
Art. 13		Art. 125
Art. 14		Art. 126
Art. 15		Art. 127
Art. 39		Art. 128
Art. 68		Art. 129
Art. 69		Art. 130
Art. 100		Art. 131
Art. 124		Art. 132
Art. 16 ust. 1 i 2		Art. 133
Art. 16 ust. 3, art. 53, 85 i 119		Art. 133 ust. 3

Art. 16a		Art. 134
Art. 16b		Art. 135
Art. 16c		Art. 136
Art. 16d		Art. 137
Art. 16e		Art. 138
Art. 16f		Art. 139
Art. 16g		Art. 140
Art. 16h ust. 1		Art. 141 ust. 1
Art. 16h ust. 2		Art. 141 ust. 2 akapity pierwszy i drugi
Art. 16h ust. 2 akapit piąty		Art. 141 ust. 2 akapit trzeci
Art. 16h ust. 3 i 4		Art. 141 ust. 3 i 4
Art. 40 ust. 1		Art. 142 ust. 1
Art. 40 ust. 2 akapit pierwszy		Art. 142 ust. 2
Art. 40 ust. 2 akapit drugi		Art. 142 ust. 3 formuła wprowadzająca i lit. a)
Art. 40 ust. 3		Art. 142 ust. 4
Art. 40 ust. 4		Art. 142 ust. 5
Art. 41 akapit pierwszy		Art. 143 ust. 1 formuła wprowadzająca i lit. a), b) i c)
Art. 41 akapit drugi		Art. 143 ust. 2
Art. 42		Art. 144 ust. 1 akapit pierwszy, art. 144 ust. 2 i 3
Art. 43		Art. 144 ust. 1 akapit drugi
Art. 44		Art. 145
Art. 45		Art. 146
Art. 46		Art. 147 ust. 1 i 2

Art. 47a		Art. 149
Art. 52b ust. 1		Art. 150 ust. 1
Art. 118b		Art. 150 ust. 2
Art. 52b ust. 2		Art. 150 ust. 3
Art. 48 ust. 1 i 2		Art. 151 ust. 1 i 2
Art. 49 ust. 1		Art. 152 ust. 1
Art. 51		Art. 153 ust. 1, 2 i 3
Art. 52		Art. 154
Art. 52a		Art. 157
Art. 47 akapity od pierwszego do czwartego		Art. 160
Art. 47 akapit piąty		Art. 161
Art. 127		Art. 155
Art. 46a		Art. 156
Art. 52a		Art. 157
Art. 46b ust. 1, 2 i 3		Art. 158 ust. 1, 2 i 3
Art. 46b ust. 4		Art. 158 ust. 4
Art. 111b		Art. 159
Art. 76		Art. 162
Art. 77		Art. 163
Art. 78		Art. 165 ust. 1 zdanie drugie
Art. 79		Art. 164
Art. 80		Art. 166 ust. 1–4
Art. 81		Art. 167
Art. 82		Art. 168
Art. 83		Art. 169

Art. 85a		Art. 170
Art. 85b ust. 1		Art. 171 ust. 1
Art. 85b ust. 2 akapity pierwszy i trzeci		Art. 171 ust. 2
Art. 85b ust. 3 i 4		Art. 171 ust. 3 i 4
Art. 85c ust. 1 i 2		Art. 172 ust. 1 i 2
Art. 85c ust. 6		Art. 172 ust. 3
Art. 85c ust. 3		Art. 173 ust. 1 i 2
Art. 85c ust. 4		Art. 174 ust. 1
Art. 85c ust. 5		Art. 174 ust. 2
Art. 85d		Art. 174 ust. 3
Art. 86		Art. 175
Art. 87		Art. 176 ust. 1, 2 i 3
Art. 88		Art. 177
Art. 89		Art. 178
Art. 90		Art. 179
Art. 91		Art. 180
Art. 92		Art. 181
Art. 93		Art. 182
Art. 94		Art. 183
Art. 95		Art. 184
Art. 96 ust. 1		Art. 185 ust. 1
Art. 96 ust. 2		Art. 185 ust. 3
Art. 97		Art. 186
Art. 98		Art. 187
Art. 111 ust. 1		Art. 188 ust. 1, 2 i 6

Art. 111 ust. 1a		Art. 188 ust. 3 lit. a)
Art. 111 ust. 1b akapit pierwszy		Art. 188 ust. 3 lit. b)
Art. 111 ust. 1b akapit drugi lit. a) i b)		Art. 188 ust. 5 lit. b), d) i f)
Art. 111 ust. 1c		Art. 188 ust. 6
Art. 111 ust. 1d		Art. 188 ust. 5 lit. g)
Art. 111 ust. 1g		Art. 188 ust. 7
Art. 111 ust. 1h		Art. 188 ust. 8
Art. 111 ust. 3 akapit pierwszy		Art. 188 ust. 9
Art. 111 ust. 3 akapit drugi		Art. 188 ust. 10
Art. 111 ust. 3 akapit trzeci		Art. 188 ust. 11
Art. 111 ust. 4		Art. 188 ust. 12
Art. 111 ust. 5 akapit pierwszy		Art. 188 ust. 13
Art. 111 ust. 6		Art. 188 ust. 15
Art. 111 ust. 7		Art. 188 ust. 16
Art. 111 ust. 8		Art. 188 ust. 17
Art. 111a akapit pierwszy		Art. 190 ust. 1
Art. 111a akapit drugi		Art. 190 ust. 2
Art. 112		Art. 191
Art. 113		Art. 192
Art. 114		Art. 193
Art. 115		Art. 194
Art. 116 akapit pierwszy		Art. 195 ust. 1
Art. 116 akapity drugi i trzeci		Art. 195 ust. 3 i 4
Art. 118 ust. 1		Art. 195 ust. 5

Art. 117 ust. 1		Art. 196 ust. 1 formuła wprowadzająca i lit. a)–e)
Art. 117 ust. 2 i 3		Art. 196 ust. 2 i 3
Art. 117a ust. 1–3		Art. 197
Art. 118 ust. 2		Art. 198
Art. 126		Art. 199
Art. 118a		Art. 206
Art. 118c		Art. 201 ust. 2
Art. 122		Art. 202
Art. 123		Art. 203
Art. 125		Art. 204
Art. 126a ust. 1–4		Art. 205
Art. 126b		Art. 208
Art. 127b		Art. 207
Art. 5a		Art. 209 ust. 1
Art. 8 ust. 2a, art. 8 ust. 2b akapit pierwszy		Art. 209 ust. 2 akapit pierwszy
Art. 8 ust. 2b akapit drugi		Art. 209 ust. 2 akapit drugi
Art. 18a ust. 1 i 2		Art. 209 ust. 3 i 4
Art. 20 akapit drugi		Art. 209 ust. 5
Art. 40 ust. 1a akapit pierwszy		Art. 209 ust. 6
Art. 40 ust. 3a		Art. 209 ust. 7
Art. 48 ust. 3		Art. 209 ust. 8
Art. 104 ust. 3 akapit trzeci		Art. 209 ust. 9
Art. 127d ust. 1		Art. 209 ust. 10
Art. 111c		Art. 210
Art. 8 ust. 2b		Art. 211 ust. 1

Art. 20 akapit drugi		Art. 211 ust. 2
Art. 40 ust. 1a		Art. 211 ust. 3
Art. 40 ust. 3a		Art. 211 ust. 4
Art. 126c		Art. 211 ust. 5
Art. 127d		Art. 211 ust. 9
Art. 127c		Art. 212
Art. 120		Art. 213
Art. 121 ust. 1		Art. 214 ust. 1
Art. 121 ust. 2 akapit pierwszy		Art. 214 ust. 2
Art. 121 ust. 3 akapit pierwszy		Art. 214 ust. 3
Art. 121 ust. 4		Art. 214 ust. 4
Art. 121a		Art. 215
Art. 8 ust. 3 lit. a)–c)		Załącznik I pkt 1, 2 i 3
Art. 8 ust. 3 lit. d)–i)		Załącznik I pkt 6–12
Art. 8 ust. 3 lit. ia)–m)		Załącznik I pkt 14–20
Art. 9		Załącznik I pkt 22
Załącznik I		Załącznik II
Art. 49 ust. 2		Załącznik IV pkt 1
Art. 49 ust. 2		Załącznik IV pkt 4
Art. 49 ust. 3 akapit pierwszy		Załącznik IV pkt 5
Art. 50 ust. 1		Załącznik IV pkt 6
Art. 50 ust. 2 akapit pierwszy		Załącznik IV pkt 7
Art. 54		Art. 65; Załącznik V
Art. 11		Załącznik VI
Art. 59		Załącznik VII pkt 1–7