DZIENNIK USTAW
RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

Warszawa, dnia 3 września 2003 r. **Nr 154**

TREŚĆ:
Poz.:

ROZPORZĄDZENIE

1506 — Ministra Zdrowia z dnia 30 maja 2003 r. w sprawie przedstawienia dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego 10429

1506

ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA[1)]

z dnia 30 maja 2003 r.

w sprawie przedstawienia dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Na podstawie art. 10 ust. 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.[2)]) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa szczegółowy sposób przedstawienia dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, w tym produktu leczniczego weterynaryjnego, zwanego dalej „wnioskiem".

§ 2. 1. Do dnia uzyskania przez Rzeczpospolitą Polską członkostwa w Unii Europejskiej dokumentacja, o której mowa w § 1, może być składana, z uwzględnieniem ust. 2:

1) w formacie dotyczącym:

a) produktów leczniczych stosowanych u ludzi — w sposób określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia,

b) produktów homeopatycznych innych niż te, o których mowa w art. 21 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą" — w sposób określony w załączniku nr 2 do rozporządzenia,

c) produktów leczniczych weterynaryjnych — w sposób określony w załączniku nr 3 do rozporządzenia;

2) w formacie Wspólnego Dokumentu Technicznego, określonego w załączniku nr 4 do rozporządzenia, z wyjątkiem dokumentacji dotyczącej: produktów homeopatycznych, o której mowa w pkt 1 lit. b, oraz produktów leczniczych weterynaryjnych, o której mowa w pkt 1 lit. c.

2. W okresie, o którym mowa w ust. 1, możliwe jest również składanie dokumentacji w formacie mieszа-

---

[1)] Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej — zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 28 czerwca 2002 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 93, poz. 833).

[2)] Zmiany wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2002 r. Nr 113, poz. 984, Nr 141, poz. 1181 i Nr 152, poz. 1265 oraz z 2003 r. Nr 45, poz. 391.

nym w sposób określony we wprowadzeniu do Wspólnego Dokumentu Technicznego, o którym mowa w ust. 1 pkt 2.

§ 3. Po dniu uzyskania przez Rzeczpospolitą Polską członkostwa w Unii Europejskiej dokumentację, o której mowa w § 2 ust. 1 pkt 1:

1) lit. a — składa się w formacie Wspólnego Dokumentu Technicznego, o którym mowa w § 2 ust. 1 pkt 2;

2) lit. b — składa się w formacie określonym w załączniku nr 2 do rozporządzenia;

3) lit. c — składa się w formacie określonym w załączniku nr 3 do rozporządzenia.

§ 4. W przypadku, o którym mowa w art. 15 ust. 1 pkt 1 ustawy, do wniosku dołącza się dokumentację wraz ze zgodą podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie wyników badań farmakologicznych, toksykologicznych i klinicznych zawartych w dokumentacji oryginalnego produktu leczniczego.

§ 5. W przypadku, o którym mowa w art. 15 ust. 1 pkt 2 ustawy, podmiot odpowiedzialny w miejsce całości lub części wyników badań farmakologicznych, toksykologicznych i klinicznych przedstawia szczegółowe odniesienia do danych, zawartych w opublikowanej literaturze fachowej, pod warunkiem wykazania, że substancja czynna produktu leczniczego ma ugruntowane zastosowanie medyczne oraz uznaną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, o których mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 17 ust. 2 ustawy.

§ 6. W przypadku, o którym mowa w art. 15 ust. 1 pkt 1 i 3 ustawy, podmiot odpowiedzialny jest obowiązany wykazać w przedstawionej dokumentacji, że produkt leczniczy jest odpowiednikiem oryginalnego gotowego produktu, który został dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

§ 7. W przypadku, o którym mowa w art.15 ust. 2 ustawy, zakres danych dołączanych do wniosku, dotyczących innego wskazania, innej drogi podania lub innego dawkowania w porównaniu z produktem leczniczym dopuszczonym do obrotu określa załącznik nr 5 do rozporządzenia.

§ 8. 1. W przypadku gdy podmiot odpowiedzialny składa wniosek na podstawie art. 31 ust. 2 pkt 3 ustawy, dotyczący:

1) dodania jednej lub więcej substancji czynnych, w tym w przypadku szczepionek — komponenty antygenowej,

2) usunięcia jednej lub więcej substancji czynnych, w tym w przypadku szczepionek — komponenty antygenowej,

3) zmiany jakościowej deklarowanej substancji czynnej lub substancji czynnych, prowadzącej do powstania nowej substancji czynnej lub nowych substancji czynnych, o których mowa w ust. 2, w szczególności zastąpienia:

   a) soli, estru, kompleksu lub ich pochodnej — inną solą, estrem, kompleksem lub ich pochodną o tej samej części aktywnej cząsteczki,

   b) izomeru lub mieszaniny izomerów — innym izomerem lub mieszaniną izomerów bądź izolowanym izomerem,

   c) substancji biologicznej lub substancji otrzymanej na drodze biotechnologicznej — inną substancją,

4) zmiany lub dodania nowej postaci farmaceutycznej,

5) dodania nowej mocy lub zmiany ilościowej substancji czynnych,

6) dodania nowej drogi podania,

7) zmiany farmakokinetyki, w tym zmiany biodostępności,

8) dodania lub zmiany wskazania na inny zakres terapeutyczny,

9) zmiany jakościowej deklarowanej substancji czynnej lub substancji czynnych, nieprowadzącej do powstania nowej substancji czynnej lub nowych substancji czynnych, o których mowa w ust. 2, w szczególności zastąpienia:

   a) soli, estru, kompleksu lub ich pochodnej — inną solą, estrem, kompleksem lub ich pochodną o tej samej części aktywnej cząsteczki,

   b) izomeru lub mieszaniny izomerów — innym izomerem lub mieszaniną izomerów bądź izolowanym izomerem,

   c) substancji biologicznej lub substancji otrzymanej na drodze biotechnologicznej — inną substancją,

10) zmiany gatunku zwierząt lub wprowadzenia dodatkowego gatunku zwierząt, u których stosuje się produkt leczniczy, w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych, przeznaczonych do stosowania u zwierząt, których tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia,

11) skrócenia okresu karencji, w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych, przeznaczonych do stosowania u zwierząt, których tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia

— dołącza do wniosku dane, określone w załączniku nr 5 do rozporządzenia.

2. Nową substancją czynną pochodzenia chemicznego, biologicznego lub radiofarmaceutycznego, z zastrzeżeniem ust. 3, jest:

1) substancja chemiczna, biologiczna lub radiofarmaceutyczna niedopuszczona wcześniej do obrotu w produktach leczniczych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej;

2) izomer, mieszanina izomerów, kompleks, pochodna lub sól substancji chemicznej, dopuszczo-

nej wcześniej do obrotu w produktach leczniczych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, różniące się od substancji wcześniej dopuszczonej pod względem bezpieczeństwa i skuteczności stosowania;

3) substancja biologiczna, dopuszczona wcześniej do obrotu w produktach leczniczych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, różniąca się budową cząsteczkową, materiałem wyjściowym lub procesem wytwarzania;

4) substancja radiofarmaceutyczna, która jest radionuklidem lub ligandem bądź cząsteczką związaną z radionuklidem za pomocą nowego sposobu wiązania, niedopuszczona uprzednio do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

3. Nową substancją czynną pochodzenia chemicznego, biologicznego lub radiofarmaceutycznego nie jest substancja, która zawiera tę samą część aktywną cząsteczki i nie różni się skutecznością oraz bezpieczeństwem stosowania od substancji dopuszczonej do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

§ 9. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 7 dni od dnia ogłoszenia.

Minister Zdrowia: *L. Sikorski*

Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 maja 2003 r. (poz. 1506)

Załącznik nr 1

SZCZEGÓŁOWY SPOSÓB PRZEDSTAWIANIA DOKUMENTACJI DLA PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH U LUDZI

CZĘŚĆ I. STRESZCZENIE DOKUMENTACJI

I A	**DANE ADMINISTRACYJNE**
	W tym spis treści pozostałych części dokumentacji
I B	**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, INFORMACJE NA OPAKOWANIACH I ULOTKA DLA PACJENTA**
I B 1	**Charakterystyka Produktu Leczniczego**
I B 2	**Propozycja opakowania, informacji na opakowaniach i ulotki dla pacjenta**
I B 3	**Charakterystyka produktu zatwierdzona wcześniej w krajach członkowskich Unii Europejskiej**
I C	**RAPORTY EKSPERTÓW**
I C 1	**Raport eksperta na temat dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej**
I C 1	**Profil produktu**
I C 1	**Ocena krytyczna**
I C 1	**Podpis, informacja na temat eksperta**
I C 1	**Załącznik 1: Zestawienia tabelaryczne**
I C 1	**Załącznik 2: Streszczenie pisemne**
I C 2	**Raport eksperta na temat dokumentacji toksykologiczno-farmakologicznej**
I C 2	**Profil produktu**
I C 2	**Ocena krytyczna**
I C 2	**Podpis, informacja na temat eksperta**
I C 2	**Załącznik 1: Zestawienia tabelaryczne**
I C 2	**Załącznik 2: Podsumowanie tabelaryczne**
I C 2	**Załącznik 2: Streszczenie pisemne (farmakologia)**
I C 3	**Raport eksperta na temat dokumentacji klinicznej**
I C 3	**Profil produktu**
I C 3	**Ocena krytyczna**
I C 3	**Podpis, informacja na temat eksperta**
I C 3	**Załącznik 1: Zestawienia tabelaryczne**
I C 3	**Załącznik 2: Streszczenie pisemne**

CZĘŚĆ II. DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA

II-1	**DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA DLA CHEMICZNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**
II A	SKŁAD PRODUKTU LECZNICZEGO I PROPONOWANY SPOSÓB OPAKOWANIA
II A 1	Skład produktu leczniczego
II A 2	Pojemnik (krótki opis)
II A 3	Postać (-cie) do stosowania klinicznego
II A 4	Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym

II B	OPIS METODY WYTWARZANIA
II B 1	Przepis technologiczny
II B 2	Opis procesu wytwarzania (w tym kontrola na pośrednich etapach wytwarzania)
II B 3	Walidacja procesu
II C	KONTROLA SUROWCÓW UŻYTYCH DO WYTWARZANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
II C 1	Substancja(-e) czynna(-e)
II C 1.1	Specyfikacje i badania kontrolne
II C 1.2	Szczegółowe dane o substancji czynnej (dane naukowe)
II C 1.2.1	Nazewnictwo
II C 1.2.2	Opis ogólny
II C 1.2.3	Wytwarzanie
II C 1.2.4	Kontrola jakości w czasie wytwarzania
II C 1.2.5	Badanie chemiczne wytworzonej substancji czynnej
II C 1.2.6	Zanieczyszczenia
II C 1.2.7	Wyniki badań analitycznych serii
II C 2	Substancje pomocnicze
II C 2.1	Specyfikacje i badania kontrolne
II C 2.2	Dane naukowe
II C 3	Opakowanie bezpośrednie
II D	BADANIA KONTROLNE PRODUKTÓW POŚREDNICH
II E	BADANIA KONTROLNE PRODUKTU KOŃCOWEGO
II E 1	Specyfikacje i badania kontrolne
II E 1.1	Wymagania dla produktu przy zwalnianiu serii i metody badań analitycznych
II E 1.2	Metody badań kontrolnych
II E 2	Dane naukowe
II E 2.1	Uzasadnienie wyboru metod analitycznych i zastosowanych wzorców
II E 2.2	Analiza serii
II F	BADANIA TRWAŁOŚCI
II F 1	Badanie trwałości substancji czynnej
II F 2	Badanie trwałości produktu leczniczego
II G	BIODOSTĘPNOŚĆ/BIORÓWNOWAŻNOŚĆ
II H	DANE DOTYCZĄCE OCENY RYZYKA DLA ŚRODOWISKA NATURALNEGO W PRZYPADKU PRODUKTÓW ZAWIERAJĄCYCH ORGANIZMY ZMODYFIKOWANE GENETYCZNIE (GMO) LUB SKŁADAJĄCYCH SIĘ Z TAKICH ORGANIZMÓW
II Q	INNE INFORMACJE

II-2	**DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA DLA BIOLOGICZNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**
II A	SKŁAD PRODUKTU LECZNICZEGO I PROPONOWANY SPOSÓB OPAKOWANIA
II A 1	Skład produktu leczniczego
II A 2	Pojemnik (krótki opis)
II A 3	Postać(-cie) do stosowania klinicznego
II A 4	Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym
II B	OPIS METODY WYTWARZANIA
II B 1	Przepis technologiczny
II B 2	Opis procesu wytwarzania (w tym kontrola na pośrednich etapach wytwarzania)
II B 3	Walidacja procesu
II C	KONTROLA SUROWCÓW UŻYTYCH DO WYTWARZANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
II C 1	Substancja(-e) czynna(-e)
II C 1.1	Specyfikacje i badania kontrolne
II C 1.2	Nazewnictwo
II C 1.3	Rozwojowe badania genetyczne
II C 1.3.1	Materiały wyjściowe
II C 1.3.2	Tworzenie szczepu produkcyjnego lub linii komórkowej
II C 1.3.3	Opis szczepu produkcyjnego lub linii komórkowej
II C 1.3.4	Trwałość genetyczna w trakcie przechowywania banku komórek i w trakcie produkcji
II C 1.4	System prowadzenia banku komórek
II C 1.5	Produkcja
II C 1.6	Charakterystyka
II C 1.7	Analityczne badania rozwojowe
II C 1.8	Walidacja procesu produkcji
II C 1.9	Zanieczyszczenia
II C 1.10	Wyniki badań analitycznych serii
II C 2	Substancje pomocnicze
II C 2.1	Specyfikacje i badania kontrolne
II C 2.2	Dane naukowe
II C 3	Opakowanie bezpośrednie
II D	BADANIA KONTROLNE PRODUKTÓW POŚREDNICH

II E	BADANIA KONTROLNE PRODUKTU KOŃCOWEGO
II E 1	Specyfikacje i badania kontrolne
II E 1.1	Wymagania dla produktu przy zwalnianiu serii i metody badań analitycznych
II E 1.2	Metody badań kontrolnych
II E 2	Dane naukowe
II E 2.1	Uzasadnienie wyboru metod analitycznych i zastosowanych wzorców
II E 2.2	Analiza serii
II F	BADANIA TRWAŁOŚCI
II F 1	Badanie trwałości substancji czynnej
II F 2	Badanie trwałości produktu leczniczego
II G	BIODOSTĘPNOŚĆ/BIORÓWNOWAŻNOŚĆ
II H	DANE DOTYCZĄCE OCENY RYZYKA DLA ŚRODOWISKA NATURALNEGO W PRZYPADKU PRODUKTÓW ZAWIERAJĄCYCH ORGANIZMY ZMODYFIKOWANE GENETYCZNIE (GMO) LUB SKŁADAJĄCYCH SIĘ Z TAKICH ORGANIZMÓW
II Q	INNE INFORMACJE
II V	DOKUMENTACJA WIRUSOLOGICZNA
II-3	**DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA DLA ROŚLINNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**
II A	SKŁAD PRODUKTU LECZNICZEGO I PROPONOWANY SPOSÓB OPAKOWANIA
II A 1	Skład produktu leczniczego
II A 2	Pojemnik (krótki opis)
II A 3	Postać(-cie) do stosowania klinicznego
II A 4	Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym
II B	OPIS METODY WYTWARZANIA
II B 1	Przepis technologiczny
II B 2	Opis procesu wytwarzania (w tym kontrola na pośrednich etapach wytwarzania)
II B 3	Walidacja procesu
II C	KONTROLA SUROWCÓW UŻYTYCH DO WYTWARZANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
II C 1	Substancja(-e) czynna(-e): substancja(-e) roślinna(-e) lub przetwór(-y) roślinny(-e)
II C 1.1	Specyfikacje i badania kontrolne
II C 1.2	Szczegółowe dane o substancji czynnej (dane naukowe)
II C 1.2.1	Nazewnictwo
II C 1.2.2	Opis ogólny
II C 1.2.3	Wytwarzanie
II C 1.2.4	Kontrola jakości w czasie wytwarzania
II C 1.2.5	Badanie chemiczne substancji czynnej: substancji roślinnej lub przetworu roślinnego
II C 1.2.6	Zanieczyszczenia
II C 1.2.7	Wyniki badań analitycznych serii
II C 2	Substancje pomocnicze
II C 2.1	Specyfikacje i badania kontrolne
II C 2.2	Dane naukowe
II C 3	Opakowanie bezpośrednie
II D	BADANIA KONTROLNE PRODUKTÓW POŚREDNICH
II E	BADANIA KONTROLNE PRODUKTU KOŃCOWEGO
II E 1	Specyfikacje i badania kontrolne
II E 1.1	Wymagania dla produktu przy zwalnianiu serii i metody badań analitycznych
II E 1.2	Metody badań kontrolnych
II E 2	Dane naukowe
II E 2.1	Uzasadnienie wyboru metod analitycznych i zastosowanych wzorców
II E 2.2	Analiza serii
II F	BADANIA TRWAŁOŚCI
II F 1	Badanie trwałości substancji czynnej
II F 2	Badanie trwałości produktu leczniczego
II G	BIODOSTĘPNOŚĆ/BIORÓWNOWAŻNOŚĆ
II H	DANE DOTYCZĄCE OCENY RYZYKA DLA ŚRODOWISKA NATURALNEGO W PRZYPADKU PRODUKTÓW ZAWIERAJĄCYCH ORGANIZMY ZMODYFIKOWANE GENETYCZNIE (GMO) LUB SKŁADAJĄCYCH SIĘ Z TAKICH ORGANIZMÓW
II Q	INNE INFORMACJE

CZĘŚĆ II. DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA

II-1

DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA DLA CHEMICZNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania i szczegółowe wytyczne dotyczą wszystkich procesów wymagających zezwoleń, o których mowa w art. 38 ust. 1 ustawy. Mają one zastosowanie także w odniesieniu do wszystkich innych farmaceutycznych procesów wytwarzania prowadzonych na dużą skalę, takich jak w szczególności podejmowane w szpitalach, dotyczą także przygotowania produktów przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych, a także do obrotu hurtowego, jeżeli ma to zastosowanie.

Wszystkie procedury analityczne opisane w różnych częściach dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej muszą być opisane na tyle szczegółowo, aby w razie potrzeby było możliwe ich powtórzenie przez jednostkę, o której mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 22 ust. 3 ustawy. Wszystkie metody badań analitycznych muszą być zwalidowane i wyniki badań walidacyjnych załączone.

Część II A — SKŁAD PRODUKTU LECZNICZEGO I PROPONOWANY SPOSÓB OPAKOWANIA

1. Skład produktu leczniczego

Nazwa substancji	Ilość (masa lub jednostki aktywności)/jednostkę dawkowania, masy, objętości lub wyrażona procentowo	Funkcja składników	Odniesienie do wymagań jakościowych
Substancja(-e) czynna(-e)			
Substancja(-e) pomocnicza(-e)			

2. Pojemnik (krótki opis)

   Materiał opakowania bezpośredniego, skład jakościowy, system zamknięcia, sposób otwierania.

3. Postać(-cie) do stosowania klinicznego

   Postać(-cie) i skład(-y) produktów stosowanych w badaniach klinicznych.

4. Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym

   Uzasadnienie wyboru postaci, składu, składników i opakowania bezpośredniego, poparte danymi z ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym.

   Podanie zastosowanych nadmiarów i ich uzasadnienie.

   Badania kontrolne wykonywane w trakcie badań rozwojowych nad produktem leczniczym należy opisać szczegółowo, zwłaszcza dla stałych postaci farmaceutycznych badanie w warunkach in vitro.

Część II B — OPIS METODY WYTWARZANIA

1. Przepis technologiczny łącznie z określeniem wielkości serii.
2. Opis procesu wytwarzania, w tym kontrola na pośrednich etapach wytwarzania. Należy przedstawić schemat blokowy procesu wytwarzania.
3. Walidacja procesu.

   Walidację procesu wytwarzania należy przeprowadzić w przypadku, gdy w procesie wytwarzania zastosowano metodę niestandardową lub gdy zastosowana metoda jest krytyczna dla procesu wytwarzania produktu końcowego. Należy przedstawić dane doświadczalne wykazujące, że proces wytwarzania, przy zastosowaniu materiałów o ustalonej jakości oraz określonego rodzaju wyposażenia produkcyjnego, jest właściwy i zapewnia stałe otrzymywanie jednorodnego produktu o żądanej jakości.

Część II C — KONTROLA SUROWCÓW UŻYTYCH DO WYTWARZANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. Substancja(-e) czynna(-e)

   1.1. Specyfikacje i badania kontrolne

   1.1.1. Substancja(-e) czynna(-e) opisana(-e) w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

   1.1.2. Substancja(-e) czynna(-e) nieopisana(-e) w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej:

   a) właściwości fizykochemiczne,

   b) badania tożsamości,

   c) badania czystości, włączając dopuszczalną zawartość: określanych zanie-

czyszczeń zidentyfikowanych, nieokreślanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, pojedynczych zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń zidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy wszystkich zanieczyszczeń:

— badania fizyczne,

— badania chemiczne,

d) oznaczanie zawartości z podaniem wymagań,

e) inne badania.

1.2. Szczegółowe dane o substancji czynnej (dane naukowe)

1.2.1. Nazewnictwo:

a) nazwa powszechnie stosowana — *(International Non-proprietary Name* INN),

b) nazwa chemiczna,

c) inne nazwy,

d) kod laboratoryjny wytwórcy;

1.2.2. Opis ogólny:

a) postać fizyczna,

b) wzór strukturalny, włączając dane na temat konformacji cząsteczek,

c) wzór sumaryczny,

d) względna masa cząsteczkowa,

e) stereochemia;

1.2.3. Wytwarzanie:

a) nazwa(-y) i adres(-y) miejsca(-) wytwarzania,

b) droga syntezy lub wytwarzania, łącznie ze schematem blokowym procesu syntezy,

c) opis procesu wytwarzania, łącznie z kontrolą na pośrednich etapach procesu wytwarzania,

d) stosowane katalizatory oraz dodatkowo rozpuszczalniki, odczynniki, inne substancje,

e) etapy oczyszczania, łącznie z procesami przerabiania, określeniem kryteriów procesu przerabiania, uzasadnieniem i podaniem stosownych danych;

1.2.4. Kontrola jakości w czasie wytwarzania:

a) kontrola materiałów wyjściowych,

b) badania kontrolne produktów pośrednich, jeżeli dotyczy;

1.2.5. Badania chemiczne wytworzonej substancji czynnej:

a) potwierdzenie budowy chemicznej, uwzględniając w szczególności drogę syntezy, kluczowe produkty pośrednie, analizę elementarną, widma masowe (MS), magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), spektroskopowe w zakresie podczerwieni (IR) i nadfioletu (UV),

b) występowanie izomerów,

c) właściwości fizykochemiczne, w szczególności rozpuszczalność, właściwości fizyczne, polimorfizm, wartość pKa i pH,

d) pełna charakterystyka pierwotnej substancji wzorcowej,

e) walidacja metod analitycznych oraz uzasadnienie wyboru stosowanych rutynowo metod analitycznych i zastosowanych wzorców, w szczególności wzorzec roboczy;

1.2.6. Zanieczyszczenia:

a) zanieczyszczenia mogące pochodzić ze stosowanej drogi syntezy,

b) zanieczyszczenia powstające podczas produkcji i oczyszczania, w tym produkty rozkładu,

c) stosowane metody analityczne z określeniem granic wykrywalności zanieczyszczeń;

1.2.7. Wyniki badań analitycznych serii:

a) badane serie, z uwzględnieniem daty produkcji, miejsca wytwarzania, wielkość serii, łącznie z seriami użytymi w badaniach przedklinicznych i klinicznych,

b) wyniki badań,

c) substancje wzorcowe i materiały odniesienia, pierwotne i inne wraz z wynikami badań analitycznych.

2. Substancje pomocnicze

2.1. Specyfikacje i badania kontrolne

2.1.1. Substancja(-e) pomocnicza(-e) opisana(-e) w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej

2.1.2. Substancja(-e) pomocnicza(-e) nieopisana(-e) w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej:

a) właściwości fizykochemiczne,

b) badania tożsamości,

c) badania czystości, z uwzględnieniem w szczególności dopuszczalnej zawartości: określanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, nieokreślanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, pojedynczych zanieczyszczeń

niezidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń zidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy wszystkich zanieczyszczeń:

— badania fizyczne,

— badania chemiczne,

d) metoda(-y) oznaczania zawartości lub szacunkowa ocena zawartości, jeżeli jest to konieczne,

e) inne badania.

2.2. Dane naukowe

Jeżeli jest to niezbędne, należy podać dane w szczególności o substancji pomocniczej używanej po raz pierwszy w produkcie leczniczym, w sposób podany w Części II C.1.2.

3. Opakowanie bezpośrednie

3.1. Specyfikacje i badania kontrolne obejmujące:

a) rodzaj materiału,

b) budowę,

c) wymagania jakościowe i opis metod badań kontrolnych;

3.2. Szczegółowe dane dotyczące opakowania uzyskane w wyniku:

a) badań rozwojowych dotyczących materiałów opakowania,

b) badań serii, badań analitycznych.

Część II D — BADANIA KONTROLNE PRODUKTÓW POŚREDNICH

Należy rozróżnić badania na pośrednich etapach wytwarzania wymienione w Części II B i badania kontrolne produktów pośrednich.

Część II E — BADANIA KONTROLNE PRODUKTU KOŃCOWEGO

1. Specyfikacje i badania kontrolne

1.1. Wymagania dla produktu przy zwalnianiu serii i metody badań analitycznych

1.2. Metody badań kontrolnych

1.2.1. Metody badań stosowane do identyfikacji i ilościowego oznaczania substancji czynnej(-ych).

Metody należy opisać szczegółowo, łącznie z metodami biologicznymi i mikrobiologicznymi, jeżeli dotyczy, z uwzględnieniem badań charakterystycznych dla danej postaci farmaceutycznej zgodnie z ogólną monografią zamieszczoną w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej:

a) badania tożsamości,

b) oznaczanie zawartości substancji czynnej(-ych),

c) badania czystości,

d) badania postaci farmaceutycznej;

1.2.2. Identyfikacja i oznaczanie substancji pomocniczych:

a) badania tożsamości barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych,

b) oznaczanie zawartości i skuteczności przeciwbakteryjnej lub chemicznej substancji pomocniczych wraz z podaniem obowiązujących wymagań.

2. Dane naukowe

2.1. Uzasadnienie wyboru metod analitycznych i zastosowanych wzorców

2.2. Analiza serii:

a) badane serie, z uwzględnieniem: daty produkcji, miejsca wytwarzania, wielkości serii, przeznaczenia serii,

b) wyniki badań,

c) substancje wzorcowe i materiały odniesienia, pierwotne i inne, wraz z wynikami badań analitycznych.

Część II F — BADANIA TRWAŁOŚCI

1. Badania trwałości substancji czynnej(-ych):

a) badane serie,

b) plan badań i ogólna metodyka badań trwałości:

— badania w warunkach normalnych,

— badania przyspieszonego starzenia,

c) stosowane metody badań analitycznych:

— właściwości fizykochemiczne,

— oznaczanie zawartości,

— oznaczanie zawartości produktów rozkładu,

d) walidacja wszystkich metod badań analitycznych, z uwzględnieniem wyznaczenia granic wykrywalności,

e) wyniki badań, w tym także wyniki badań początkowych,

f) wnioski.

2. Badania trwałości produktu leczniczego:

a) specyfikacja obowiązująca do końca proponowanego okresu ważności produktu,

b) badane serie i opakowania,

c) plan badań i ogólna metodyka badań trwałości:

— badania w czasie rzeczywistym — badania długookresowe prowadzone w zadeklarowanych

warunkach przechowywania, w określonych przedziałach czasowych, do uzyskania danych obejmujących proponowany okres ważności,

— badania w innych warunkach,

d) zakres badań:
   — właściwości fizyczne,
   — właściwości chemiczne,
   — charakterystyka chromatograficzna,
   — charakterystyka mikrobiologiczna,
   — charakterystyka opakowania bezpośredniego, w tym oddziaływanie pomiędzy opakowaniem i zamknięciem opakowania a produktem leczniczym,

e) ocena metod badań stosowanych w badaniach trwałości:
   — opis metod badań,
   — walidacja metod badań,

f) wyniki badań, z uwzględnieniem wyników badań początkowych i produktów rozkładu,

g) wnioski dotyczące:
   — okresu ważności i warunków i przechowywania,
   — okresu ważności po rekonstytucji lub pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego,

h) badania trwałości kontynuowane zgodnie z planem badań.

Część II G — BIODOSTĘPNOŚĆ/BIORÓWNOWAŻNOŚĆ

Należy uwzględnić wyniki badań wymienione w Części IV.

Część II H — DANE DOTYCZĄCE OCENY RYZYKA DLA ŚRODOWISKA NATURALNEGO W PRZYPADKU PRODUKTÓW ZAWIERAJĄCYCH ORGANIZMY ZMODYFIKOWANE GENETYCZNIE (GMO) LUB SKŁADAJĄCYCH SIĘ Z TAKICH ORGANIZMÓW

Część II Q — INNE INFORMACJE

Należy podać informacje, które nie zostały uwzględnione w poprzednich częściach, w szczególności takie jak badania analityczne przeprowadzone podczas badań rozwojowych nad produktem leczniczym, badania dotyczące metabolizmu i biodostępności.

II-2

DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA DLA BIOLOGICZNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania i szczegółowe wytyczne dotyczą wszystkich procesów wymagających zezwoleń, o których mowa w art. 38 ust. 1 ustawy. Mają one zastosowanie także w odniesieniu do wszystkich innych farmaceutycznych procesów wytwarzania prowadzonych na dużą skalę, takich jak w szczególności podejmowane w szpitalach, dotyczą także przygotowania produktów przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych, a także do obrotu hurtowego, jeżeli ma to zastosowanie.

Wszystkie procedury analityczne opisane w różnych częściach dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej muszą być opisane na tyle szczegółowo, aby w razie potrzeby było możliwe ich powtórzenie przez jednostkę, o której mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 22 ust. 3 ustawy. Wszystkie metody badań analitycznych muszą być zwalidowane i wyniki badań walidacyjnych załączone.

Część II A — SKŁAD PRODUKTU LECZNICZEGO I PROPONOWANY SPOSÓB OPAKOWANIA

1. Skład produktu leczniczego

Nazwa substancji	Ilość (masa lub jednostki aktywności)/jednostkę dawkowania, masy, objętości lub wyrażona procentowo	Funkcja składników	Odniesienie do wymagań jakościowych
Substancja(-e) czynna(-e)			
Substancja(-e) pomocnicza(-e)			

2. Pojemnik (krótki opis)

   Materiał opakowania bezpośredniego, skład jakościowy, system zamknięcia, sposób otwierania.

3. Postać(-cie) do stosowania klinicznego

   Postać(-cie) i skład(-y) produktów stosowanych w badaniach klinicznych.

4. Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym

   Uzasadnienie wyboru postaci, składu, składników i opakowania bezpośredniego, poparte danymi z ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym. Podanie zastosowanych nadmiarów i ich uzasadnienie. Należy opisać badania kontrolne wykonywane w trakcie badań rozwojowych nad produktem leczniczym.

Część II B — OPIS METODY WYTWARZANIA

1. Przepis technologiczny, łącznie z określeniem wielkości serii

2. Opis procesu wytwarzania, w tym kontrola na pośrednich etapach wytwarzania

   W przypadku gdy w procesie wytwarzania substancja czynna nie jest izolowana, należy podać definicję „substancji czynnej (-ych)" i „produktu końcowego", a w tej części należy opisać szczegółowo tylko postać farmaceutyczną.

   Dodatkowo należy przedstawić schemat blokowy procesu wytwarzania.

3. Walidacja procesu

   Walidację procesu wytwarzania należy przeprowadzić w przypadku, gdy w procesie wytwarzania zastosowano metodę niestandardową lub gdy zastosowana metoda jest krytyczna dla procesu wytwarzania produktu końcowego.

   Należy przedstawić dane doświadczalne wykazujące, że proces wytwarzania, przy zastosowaniu materiałów o ustalonej jakości oraz użyciu określonego rodzaju wyposażenia produkcyjnego, jest właściwy i zapewnia stałe otrzymywanie jednorodnego produktu o żądanej jakości.

Część II C — KONTROLA SUROWCÓW UŻYTYCH DO WYTWARZANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. Substancja(-e) czynna(-e)

   1.1. Specyfikacje i badania kontrolne obejmują:

   a) określenie serii produkcyjnej,

   b) opis substancji,

   c) badania tożsamości, w tym obejmujące aktywność biologiczną, jeżeli jest to konieczne,

   d) badania czystości: rutynowe badanie na obecność białek pochodnych, włączając dopuszczalną zawartość: określanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych i zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń zidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy wszystkich zanieczyszczeń, obecność komórek macierzystych i zanieczyszczeń pochodzących z procesu produkcyjnego, mikroorganizmów, pirogenów lub endotoksyn,

   e) oznaczanie zawartości i inne sposoby oceny mocy, w tym swoista aktywność z określeniem limitów i poziomu ufności;

   1.2. Nazewnictwo:

   a) nazwa powszechnie stosowana — INN,

   b) według Farmakopei Polskiej,

   c) według Farmakopei Europejskiej,

   d) nazwa potoczna lub opis chemiczny,

   e) uznana nazwa narodowa,

   f) inne nazwy lub kod laboratoryjny,

   g) kod identyfikacyjny szczepu produkcyjnego.

   1.3. Rozwojowe badania genetyczne

   1.3.1. Materiały wyjściowe:

   a) użyty gen: nazwa, pochodzenie, sposób izolacji, budowa, sekwencja i uzasadnienie jego wyboru,

   b) opis szczepu(-ów) wyjściowego(-ych) lub linii komórkowej(-ych): nazwa, pochodzenie, historia, cechy identyfikacyjne, możliwe zanieczyszczenia mikrobiologiczne lub wirusowe;

   1.3.2. Tworzenie szczepu produkcyjnego lub linii komórkowej:

   a) budowa wektora ekspresyjnego: nazwa, pochodzenie, funkcja replikonu, promotor, elementy wzmacniające i regulujące, geny użyte do selekcji, inne otwarte ramki odczytu,

   b) sposób wprowadzenia wektora ekspresyjnego do szczepu produkcyjnego,

   c) istotne dane dotyczące fuzji i klonowania;

   1.3.3. Opis szczepu produkcyjnego lub linii komórkowej:

   a) biologiczne właściwości różnych elementów stwierdzonych w końcowej strukturze i szczegóły dotyczące genów podlegających ekspresji; występowanie wektora w komórce zintegrowany lub pozachromosomowy, numer kopii,

   b) wykazanie, że budowa jest identyczna z oczekiwaną,

   c) ekspresja konstytutywna lub kontrolowana;

   1.3.4. Trwałość genetyczna w trakcie przechowywania banku komórek i w trakcie produkcji:

   a) trwałość konstrukcji,

   b) trwałość segregacji,

   c) trwałość przed i po podziale komórek — poziom podwojenia populacji lub numer generacji używanej przy produkcji na pełną skalę;

   1.4. System prowadzenia banku komórek:

   a) przygotowanie i opis macierzystego banku komórek określający spodziewany czas trwania banku komórek, po którym będzie on użyty i w jakich warunkach będzie przechowywany; należy podać poziom podwojenia populacji lub liczbę generacji dla każdego banku komórek,

b) badania kontrolne końcowe i międzyoperacyjne: podaje się wykaz badań przeprowadzanych rutynowo na macierzystym banku komórek lub roboczym banku komórek, tam gdzie to konieczne; szczególny nacisk należy położyć na ocenę zakażenia wirusowego w przypadku używania komórek macierzystych pochodzących od ssaków,

c) protokół przygotowywania wszystkich kolejnych nowych roboczych banków komórek z macierzystego banku komórek; należy go złożyć razem z przeprowadzonymi badaniami kontrolnymi oraz kryteriami zgodności z wymaganiami;

1.5. Produkcja

1.5.1. Fermentacja i zbieranie komórek z hodowli:

a) nazwa(-y) i adres(-y) miejsca(-) wytwarzania,

b) określenie serii obejmujące szczegóły wielkości skali produkcyjnej oraz informacje dotyczące łączenia w większe zbiory pobranych komórek,

c) schemat blokowy z komentarzem, zawierający szczegóły dotyczące czasu podwojenia populacji, stężenia komórek, objętości, czasu i temperatury dla różnych etapów fermentacji,

d) skrócony opis wyposażenia produkcyjnego i pomieszczeń, uwzględniający oczyszczanie lub procedury sterylizacji,

e) skład, sporządzanie, sterylizacja, specyfikacja dla podłoży hodowlanych, w tym wyjaławianie jeżeli dotyczy, i informacje o przechowywaniu podłoży oraz innych materiałów; należy podać pochodzenie składników,

f) przechowywanie produktów pośrednich,

g) kontrole międzyoperacyjne, uwzględniające kryteria zgodności z wymaganiami dla każdego zbioru,

h) opis fermentacji prowadzonej w skali pilotażowej, jeżeli różni się ona sposobem przeprowadzania od stosowanej dla serii przeznaczonej do wprowadzenia do obrotu;

1.5.2. Oczyszczanie:

a) nazwa(-y) i adres(-y) miejsca(-) wytwarzania,

b) określenie, obejmujące szczegóły wielkości skali oraz informacje dotyczące łączenia w większe zbiory pobranych komórek,

c) schemat blokowy z komentarzem, zawierający informacje o objętości, pH i temperaturze dla każdego etapu oczyszczania,

d) skrócony opis wyposażenia produkcyjnego i pomieszczeń, uwzględniający oczyszczanie lub procedury sterylizacji,

e) skład jakościowy i ilościowy produktu, sporządzanie, sterylizacja i specyfikacje dla odczynników, buforów, eluentów i innych odczynników,

f) warunki używania kolumn obejmujące warunki ich wypełniania, wydajność, regenerację i przechowywanie, gdy nie są one używane, trwałość każdej kolumny,

g) przechowywanie produktów pośrednich, w tym warunki i czas,

h) kontrole międzyoperacyjne obejmujące profile elucji, limity oraz kryteria wyboru i zgodności z wymaganiami dla żądanej frakcji dla każdego etapu chromatograficznego,

i) kryteria powtórnego przerabiania dla każdego etapu procesu oczyszczania z uzasadnieniem i podaniem stosownych danych,

j) oczyszczanie prowadzone w skali pilotażowej, jeżeli różni się ono sposobem przeprowadzania lub wielkością od zastosowanego dla serii przeznaczonej do wprowadzenia do obrotu;

1.6. Charakterystyka:

a) postać fizyczna,

b) wzór strukturalny, włączając dane na temat konformacji cząsteczek,

c) wzór sumaryczny,

d) względna masa cząsteczkowa,

e) wartość pI,

f) potwierdzenie struktury substancji czynnej(-ych), obejmujące porównanie z wzorcem lub produktem „naturalnym", jeżeli jest on dostępny,

g) modyfikacje potranslacyjne,

h) charakterystyka biologiczna, immunologiczna i fizykochemiczna,

i) wyrażenie siły działania (jednostki aktywności) lub zawartości (jednostki masy); jeżeli zastosowano jednostki aktywności, należy podać ich definicję;

1.7. Analityczne badania rozwojowe:

a) walidacja metod analitycznych stosowanych w badaniach rozwojowych,

b) walidacja i uzasadnienie wyboru stosowanych rutynowo metod analitycznych,

c) charakterystyka substancji wzorcowej;

1.8. Walidacja procesu produkcji:

a) walidację procesu produkcyjnego należy przeprowadzić i dostarczyć dane na temat stałości wydajności i stopnia czystości oraz jakości substancji czynnej(-ych),

b) usunięcie zanieczyszczeń w czasie procesu oczyszczania musi być wykazane, jeżeli jest to konieczne, poprzez omówienie doświadczeń; podaje się uzasadnienie włączenia lub nie badania czystości do badań przeprowadzanych rutynowo,

c) uzasadnienie ustalonej trwałości kolumn oczyszczających należy podać i wykazać w odniesieniu do profilu czystości za pomocą danych doświadczalnych,

d) odpowiednie dane na temat trwałości produktów z pośrednich etapów produkcji lub wytwarzania należy dostarczyć, jeżeli przewidywane jest ich przechowywanie,

e) w przypadku konieczności ponownego przerabiania, należy przedstawić pełną walidację zaproponowanych etapów takiego procesu;

1.9. Zanieczyszczenia:

a) metody analityczne, z uwzględnieniem wyznaczenia granic wykrywalności,

b) potencjalne zanieczyszczenia pochodzące z układu ekspresyjnego, obejmujące białka komórek macierzystych i zanieczyszczenia mikrobiologiczne, DNA z komórek macierzystych i DNA z konstruktu ekspresyjnego,

c) szczególny nacisk należy położyć na ocenę zakażenia wirusowego w przypadku używania komórek macierzystych pochodzących od ssaków,

d) substancje o potencjalnie nieprawidłowej strukturze powstające na etapie transkrypcji, translacji lub etapie potranslacyjnym,

e) potencjalne zanieczyszczenia z etapu produkcji i oczyszczania, obejmujące zanieczyszczenia pochodzące z dodatkowych stosowanych w produkcji materiałów i zanieczyszczenia eluentami z kolumn w procesie oczyszczania oraz produkty degradacji lub agregacji substancji czynnej(-ych),

f) stałość profilu zanieczyszczeń dla serii przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu w porównaniu z zaobserwowanym we wszystkich seriach użytych w badaniach przedklinicznych i klinicznych;

1.10. Wyniki badań analitycznych serii:

a) należy dostarczyć pełen spis serii omówionych w dokumentacji, w odniesieniu do skali produkcji, wielkości i przeznaczenia serii, obejmujący również serie użyte do badań przedklinicznych i klinicznych,

b) wyniki badań zawierające szczegółowe dane dotyczące stałości serii w szczególności wydajność, czystość; należy przedstawić odpowiednie numery kolejnych serii produkcyjnych wytworzonych na pełną skalę, a w przypadku serii, które zostały odrzucone, należy dostarczyć wyniki ich badań,

c) dla każdej serii, przedstawionej w dokumentacji, należy dostarczyć aktualne wyniki badań, w szczególności wartości liczbowe, chromatogramy, fotografie żeli, mapy peptydów,

d) materiały odniesienia pierwotne i inne, w tym ich pochodzenie, opis, i tam gdzie to właściwe, wyniki badań analitycznych.

2. Substancja(-e) pomocnicza(-e)

2.1. Specyfikacje i badania kontrolne

2.1.1. Substancja(-e) pomocnicza(-e) opisana(-e) w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

2.1.2. Substancja(-e) pomocnicza(-e) nieopisana(-e) w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej:

a) właściwości fizykochemiczne,

b) badania tożsamości,

c) badania czystości, włączając dopuszczalną zawartość: określanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, nieokreślanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, pojedynczych zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń zidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy wszystkich zanieczyszczeń:
— badania fizyczne,
— badania chemiczne,
— badania biologiczne lub immunologiczne,

d) metoda(-y) oznaczania zawartości lub szacunkowa ocena zawartości, tam gdzie jest to konieczne,

e) inne badania;

2.2. Dane naukowe

Należy podać dane, jeżeli jest to niezbędne, w szczególności o substancji pomocniczej używanej po raz pierwszy w produkcie leczniczym, w sposób podany w Części II C.1.2.

3. Opakowanie bezpośrednie

3.1. Specyfikacje i badania kontrolne obejmujące:

a) rodzaj materiału,

b) budowę,

c) wymagania jakościowe, w tym badania wykonywane rutynowo i opis metod tych badań kontrolnych.

3.2. Dane naukowe:

a) badania rozwojowe dotyczące materiałów opakowania,

b) badania serii, wyniki badań analitycznych.

CZĘŚĆ II D — BADANIA KONTROLNE PRODUKTÓW POŚREDNICH

Należy rozróżnić badania kontrolne międzyoperacyjne i badania kontrolne produktów pośrednich.

CZĘŚĆ II E — BADANIA KONTROLNE PRODUKTU KOŃCOWEGO

1. Specyfikacje i badania kontrolne

1.1. Wymagania dla produktu przy zwalnianiu serii i metody badań analitycznych (ogólna charakterystyka, specyficzne wzorce).

1.2. Metody badań kontrolnych

1.2.1. Metody badań stosowane do identyfikacji i ilościowego oznaczania substancji czynnej(-ych).

Metody należy opisać szczegółowo, łącznie z metodami biologicznymi i mikrobiologicznymi, jeżeli to dotyczy, z uwzględnieniem badań charakterystycznych dla danej postaci farmaceutycznej, zgodnie z ogólną monografią zamieszczoną w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej:

a) badania tożsamości,

b) oznaczenie zawartości substancji czynnej(-ych),

c) badania czystości,

d) badanie postaci farmaceutycznej, w tym uwalnianie substancji czynnej.

1.2.2. Identyfikacja i oznaczenie ilościowe substancji pomocniczych:

a) badania tożsamości barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych,

b) oznaczanie środków konserwujących antybakteryjnych lub chemicznych wraz z podaniem obowiązujących wymagań.

2. Dane naukowe

2.1. Uzasadnienie wyboru metod analitycznych i zastosowanych wzorców (walidacja metod analitycznych i ocena wyboru badań kontrolnych i wzorców, w tym wzorców roboczych);

2.2. Analiza serii:

a) badane serie: data produkcji, miejsce wytwarzania, wielkość serii, przeznaczenie serii,

b) uzyskane wyniki,

c) materiały odniesienia — wyniki badań analitycznych, pierwotne i inne.

CZĘŚĆ II F — BADANIA TRWAŁOŚCI

1. Badanie trwałości substancji czynnej(-ych):

a) badane serie: data produkcji, miejsce wytwarzania, wielkość serii i skala produkcji, przeznaczenie serii,

b) ogólna metodyka badań trwałości:

— badania w warunkach normalnych,

— badania przyspieszonego starzenia,

c) stosowane metody badań analitycznych:

— oznaczanie zawartości substancji,

— oznaczanie zawartości produktów rozkładu,

d) walidacja wszystkich metod badań analitycznych, z uwzględnieniem wyznaczenia granic wykrywalności,

e) wyniki badań, w tym także wyniki badań początkowych,

f) wnioski.

2. Badania trwałości produktu leczniczego:

a) specyfikacja obowiązująca do końca proponowanego okresu ważności podająca dopuszczalne granice zawartości dla zanieczyszczeń pochodzących z przechowywania,

b) badane serie i opakowania stosowane do badań trwałości: data produkcji, miejsce wytwarzania, wielkość serii i skala produkcji, przeznaczenie serii,

c) metody badań:

— badanie w czasie rzeczywistym — badania długookresowe prowadzone w zadeklarowanych warunkach przechowywania, w określonych przedziałach czasowych, do uzyskania danych obejmujących proponowany okres ważności,

— badania w innych warunkach,

d) zakres badań:

— właściwości fizykochemiczne, w szczególności: pH, chromatografia, elektroforeza,

— jałowość lub skuteczność przeciwbakteryjna,

— charakterystyka biologiczna (moc),

— charakterystyka opakowania bezpośredniego — oddziaływanie pomiędzy opakowaniem i zamknięciem opakowania a produktem leczniczym,

e) ocena metod stosowanych w badaniach trwałości:

— opis metod badań,

— walidacja metod badań,

f) wyniki badań, obejmujące wyniki początkowe i odniesienie do produktów rozkładu; należy dostarczyć uzyskane aktualne wyniki, w szczególności: wartości liczbowe, chromatogramy, fotografie żeli, mapy peptydów,

g) wnioski dotyczące:
   — okresu ważności i warunków przechowywania,
   — okresu ważności po rekonstytucji lub pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego,
   — trwałości i zgodności z urządzeniami służącymi do podawania produktu leczniczego, takimi jak: zestawy do infuzji, strzykawki lub inne,
   — kontynuacji badań trwałości zgodnie z planem badań.

CZĘŚĆ II G — BIODOSTĘPNOŚĆ/BIORÓWNOWAŻNOŚĆ

Należy uwzględnić wyniki badań wymienione w Części IV.

CZĘŚĆ II H — DANE DOTYCZĄCE OCENY RYZYKA DLA ŚRODOWISKA NATURALNEGO W PRZYPADKU PRODUKTÓW ZAWIERAJĄCYCH ORGANIZMY ZMODYFIKOWANE GENETYCZNIE (GMO) LUB SKŁADAJĄCYCH SIĘ Z TAKICH ORGANIZMÓW

CZĘŚĆ II Q — INNE INFORMACJE

Należy podać informacje, które nie zostały uwzględnione w poprzednich częściach, w tym: badania analityczne przeprowadzone podczas badań rozwojowych nad produktem leczniczym, badania dotyczące metabolizmu i biodostępności.

CZĘŚĆ II V — DOKUMENTACJA WIRUSOLOGICZNA

Bezpieczeństwo wirusologiczne należy udokumentować dla:

a) każdej substancji czynnej pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, w tym składników krwi, wyciągów z tkanek zwierzęcych lub przy produkcji których stosowane są takie materiały jak: produkty biotechnologiczne z kultur komórkowych ludzkich lub zwierzęcych, szczepionki, produkty oczyszczane metodami immunologicznymi, stosowanie proteazy w procesach oczyszczania,

b) każdej substancji pomocniczej pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, w tym albumina ludzkiego osocza.

Dla niektórych produktów takich jak żelatyna, laktoza i pochodne stearynianów taka dokumentacja nie jest konieczna.

Część ta dotycząca bezpieczeństwa wirusologicznego stanowi zamkniętą całość i musi być w całości zrozumiała bez odnoszenia się do innych części dokumentacji, dostarczone w tej części informacje muszą być przedstawione czytelnie i zawierać podsumowanie; szczegółowe raporty powinny być dołączone w postaci przejrzyście ponumerowanych aneksów do tej części.

Przygotowując tę część, należy brać pod uwagę, że:

a) bezpieczeństwo wirusologiczne takich produktów leczniczych jest zapewnione przez:
   — jakość materiałów wyjściowych,
   — jakość procesów wytwarzania, czyli wszystkich etapów, w których poprzez ekstrakcję lub oczyszczanie uzyskuje się usunięcie wirusów lub ich inaktywację,
   — badania kontrolne oczyszczonego produktu luzem lub produktów pośrednich,

b) dla wszystkich badań: testów przeglądowych, poszukiwań zanieczyszczeń wirusami i innych należy przedstawić szczegółowy protokół i dołączyć jako aneks do tej części, aby umożliwić ocenę, w szczególności granicę wykrywalności, swoistość; dla produktów krwiopochodnych informacje te należy przedstawić w części „kontrola materiałów wyjściowych dla produktów krwiopochodnych",

c) dla każdego badania, w tym badania banków komórek, badania walidacyjne, należy określić zarówno nazwę laboratorium, jak i datę badania; szczegółowy raport należy przedstawić w aneksach do tej części.

1. Krótkie omówienie produktu końcowego

   1.1 Przypomnienie składu i postaci farmaceutycznej, wskazując produkt(-y) biologiczny(-e), do którego (-ych) odnoszą się informacje zawarte w tej części.

   1.2 Przypomnienie proponowanych wskazań, drogi podania i sposobu dawkowania.

2. Materiały wyjściowe i odczynniki biologiczne stosowane przy produkcji

   2.1 Identyfikacja materiałów wyjściowych.

   Informacje niezbędne do oceny jakości mikrobiologicznej materiałów wyjściowych, w szczególności: krwi, innych płynów biologicznych, tkanek, narządów, linii komórkowych, z uwzględnieniem sposobu produkcji, w tym ekstrakcja z płynów lub tkanek, ekstrakcja lub oczyszczanie kultur komórkowych:

   a) materiał pochodzenia ludzkiego: krew lub inne płyny; dla linii komórkowych odniesienie do lit. c: pochodzenie dawców, kwestionariusz medyczny przed pobraniem materiału, tam gdzie ma to zastosowanie, sposób pobrania, objętość lub masa puli materiału, warunki transportu i przechowywania przed użyciem,

   b) materiał pochodzenia zwierzęcego: płyny, tkanki lub organy; dla linii komórkowych odniesienie do lit. c: pochodzenie gatunków zwierząt, pochodzenie geograficzne, wiek zwierząt, historia chorób, gospodarka zwierzętami, dozór weterynaryjny, technika pobierania, wielkość puli narządów, transport i warunki przechowywania,

   c) produkcja klonów komórek: właściwości komórek: pierwotne, diploidalne, ciągła linia komórkowa, nazwa komórek, pochodzenie, świadectwo komórek, w szczególności: sposób prowadzenia hodowli, patent,

   d) szczepy wirusów;

2.2 Identyfikacja odczynników biologicznych użytych do produkcji.

Wykaz wszystkich produktów pochodzenia biologicznego, innych niż materiał (-y) wyjściowy (-e) użytych do produkcji takich jak: płodowa surowica cielęca do kultur komórkowych, przeciwciała monoklonalne do oczyszczania, enzymy, transferyna.

Dla każdego z tych produktów należy wskazać:

a) jego właściwości i miejsce w schemacie produkcyjnym,

b) jeżeli jest to produkt zakupiony:

— nazwę produktu,

— nazwę dostawcy(-ów) i świadectwo(-a);

2.3 Jakość mikrobiologiczna materiału(-ów) wyjściowego(-ych) i odczynników.

2.3.1 Materiały wyjściowe:

a) krew, inne płyny biologiczne, tkanki lub narządy: wskazanie poszukiwanych markerów wirusowych, określenie przeprowadzonych badań na każdym pojedynczym zbiorze lub pulach,

b) produkcja klonów komórek: testy zastosowane do wykrycia wirusów endogennych i pochodzących z zewnątrz, w szczególności: kokultura, test HAP, test MAP, mikroskopia elektronowa; musi być określone, który(-e) bank(-i) komórek został (-y) przebadany(-e),

c) wirusy: szczepy wirusów, testy i ocena zbioru wyjściowego wirusów;

2.3.2 Odczynniki biologiczne:

a) określenie, czy produkt był poddany etapowi inaktywacji lub czy został skontrolowany pod względem mikrobiologicznym przed użyciem,

b) określenie, czy produkt był już zastosowany przy produkcji dopuszczonego do obrotu produktu leczniczego, jeżeli jest to możliwe,

c) określenie, czy produkt jest wytwarzany dla konkretnego wytwórcy, w szczególności przeciwciała monoklonalne dla oczyszczania metodami immunologicznymi; w tym przypadku pełna dokumentacja bezpieczeństwa wirusologicznego odczynnika musi zostać podana zgodnie z układem przewidzianym dla tej części dokumentacji.

3. Proces produkcyjny

3.1 Schemat procesu produkcyjnego — schemat blokowy; schemat zawiera odpowiednie wskazania dotyczące wydajności procesu usuwania/inaktywacji wirusów, takie jak:

a) objętość substratów reakcji i stężenie końcowe,

b) końcowe stężenie białek,

c) czas trwania kontaktu z odczynnikami,

d) temperatury,

e) pH i końcową molarność mieszaniny;

3.2 Identyfikacja specyficznych etapów usuwania wirusów lub ich inaktywacji, o których mowa w pkt 3.1. Należy wykazać etapy, w których zachodzi usuwanie lub inaktywacja wirusów. Należy dokonać wyraźnego rozdziału pomiędzy:

a) etapy, które zostały zwalidowane przez dodanie wzorcowych wirusów,

b) etapy, które nie zostały zwalidowane, ale mogłyby przyczyniać się do usuwania/inaktywacji wirusów.

4. Walidacyjne badania procesu

4.1 Walidacyjne badania usuwania/inaktywacji wirusów.

4.1.1 Proces na zmniejszoną skalę.

Należy dostarczyć informację na temat zmniejszenia skali różnych etapów objętych badaniem; porównanie parametrów procesów na pełną skalę i skalę laboratoryjną, w tym objętość substratów reakcji i końcowe stężenia, pH, temperatury, warunki dotyczące techniki rozdziału. Zmiany warunków operacyjnych, wynikające ze zmniejszenia skali lub drobnych modyfikacji składu próby wynikające z wirusowego inokulum są możliwe do przyjęcia, jeżeli spełniają zaakceptowane i zdefiniowane granice lub wymagania parametrów operacyjnych odnoszących się do procesu na pełną skalę. Walidacja procesu na zmniejszoną skalę zawiera także porównanie danych analitycznych produktów pośrednich lub końcowych, w tym stężenie białek, odzysk białek, czystość chromatograficzną lub czystość określoną metodą elektroforezy;

4.1.2 Protokół z badań walidacyjnych.

Wirusy zastosowane przy walidacji na różnych etapach muszą być wybrane z uwzględnieniem ryzyka wirusologicznego materiału wyjściowego i odczynników zastosowanych do produkcji. Protokół badań walidacyjnych dotyczący usunięcia lub inaktywacji wirusów musi być przedstawiony w formie tabeli, która została zamieszczona na końcu tej części. Przedstawione informacje muszą zawierać dane na temat:

a) wirusów zastosowanych na każdym etapie walidacji: gatunek wirusów, jak również szczep wirusa,

b) czynników redukujących dla każdego etapu,

c) laboratoriów, które przeprowadzały badania.

Każdy raport z badań musi być podany w załącznikach. Raport zawiera szczegółowe informacje na temat:

a) dokładnych warunków metody miareczkowania wirusa, łącznie z warunkami przechowywania prób, rozcieńczenia serii, liczbą powtórzeń w każdym rozcieńczeniu,

b) metodę i szczegółowe warunki testów kontrolnych,

c) metodę obliczenia miana wirusa i statystyczną ocenę badania,

d) kinetykę inaktywacji, jeżeli jest to właściwe;

4.2 Badania walidacyjne wyposażenia do produkcji

Podsumowanie różnych operacji, które mają znaczenie w dezynfekcji sprzętu będącego w kontakcie z produktem pośrednim potencjalnie zanieczyszczonym przez wirusy i użytego ponownie, takich jak: utrzymywanie, regeneracja i przechowywanie kolumn chromatograficznych pomiędzy dwoma cyklami oczyszczania. Należy przedstawić wydajność usuwania lub inaktywowania wirusów.

5. Kontrolne testy wirusologiczne podczas procesu produkcji

Należy przedstawić testy wirusologiczne wykonane podczas przebiegu procesu produkcji. W zależności od produktu, te testy mogą być wykonane zarówno na niektórych produktach pośrednich lub na oczyszczonym produkcie luzem lub na produkcie końcowym.

Informacja dotyczy:

a) charakteru testów,

b) częstotliwości testowania,

c) limitów ustalonych dla testów.

6. Nadzór nad bezpieczeństwem wirusologicznym

Jeżeli to zagadnienie znajdzie się gdziekolwiek w dokumentacji, rozdział ten nie musi być w pełni przedstawiony; należy podać odsyłacze.

6.1 Organizacja nadzoru wirusologicznego przez podmiot odpowiedzialny:

a) proponowany czas trwania nadzoru,

b) kryteria nadzoru, w szczególności obserwacja serokonwersji;

6.2 Dane z badań klinicznych.

7. Raport eksperta

W farmaceutycznym raporcie eksperta, dla zapewnienia bezpieczeństwa wirusologicznego produktu leczniczego należy uwzględnić:

a) ryzyko przenoszenia wirusów przez produkt, z uwzględnieniem materiałów wyjściowych, wydajności produkcji i systemu oczyszczania w celu usuwania lub inaktywacji wirusów,

b) identyfikację i charakterystykę etapów, na których można zredukować ryzyko, a w szczególności źródło materiałów, procesy usuwania lub inaktywacji,

c) ocenę modelu lub odpowiednich wirusów zastosowanych w badaniach walidacyjnych,

d) ocenę technik zastosowanych w badaniach walidacyjnych, w tym zmniejszenie skali, początkowe zanieczyszczenie wirusem, miareczkowanie wirusa, dokładność i niezawodność obliczonych czynników indywidualnej redukcji i ogólnych czynników redukcji; zgodność z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (GLP),

e) dla testów wirusologicznych przeprowadzanych rutynowo — podczas produkcji lub z użyciem produktu końcowego, ocenę trafności zaproponowanych testów, takich jak: ryzyko wyników fałszywie dodatnich lub ujemnych i ich udział w ogólnym bezpieczeństwie produktu leczniczego.

II-3

DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA, BIOLOGICZNA DLA ROŚLINNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

CZĘŚĆ II A — SKŁAD PRODUKTU LECZNICZEGO I PROPONOWANY SPOSÓB OPAKOWANIA

1. Skład produktu leczniczego

Nazwa substancji	Ilość (masa lub jednostki aktywności)/jednostkę dawkowania, masy, objętości lub wyrażona procentowo	Funkcja składników	Odniesienie do wymagań jakościowych
Substancja(-e) czynna(-e)			
Substancja (-e) pomocnicza (-e)			

2. Pojemnik (krótki opis)

Materiał opakowania, skład jakościowy, system zamknięcia, sposób otwierania.

3. Postać(-cie) do stosowania klinicznego

4. Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym

Uzasadnienie wyboru postaci, składu, składników i opakowania bezpośredniego, poparte danymi z ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym.

Podanie zastosowanych nadmiarów i ich uzasadnienie. Badania kontrolne wykonane w trakcie badań nad rozwojem produktu leczniczego należy opisać szczegółowo, np. dla stałych postaci farmaceutycznych badania uwalniania w warunkach in vitro.

CZĘŚĆ II B — OPIS METODY WYTWARZANIA

1. Przepis technologiczny (z określeniem wielkości serii)

2. Opis procesu wytwarzania (w tym kontrola na pośrednich etapach wytwarzania)

   Należy przedstawić schemat blokowy procesu wytwarzania.

3. Walidacja procesu

   Walidację procesu wytwarzania należy przeprowadzić w przypadku, gdy w procesie wytwarzania zastosowano metodę niestandardową lub gdy zastosowana metoda jest krytyczna dla procesu wytwarzania produktu końcowego. Należy przedstawić dane doświadczalne wykazujące, że proces wytwarzania, przy zastosowaniu materiałów o ustalonej jakości oraz określonego rodzaju wyposażenia produkcyjnego, jest właściwy i zapewnia stałe otrzymywanie jednorodnego produktu o żądanej jakości.

CZĘŚĆ II C — KONTROLA SUROWCÓW UŻYTYCH DO WYTWARZANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. Substancja(-e) czynna(-e): substancja(-e) roślinna(-e) lub przetwór(-y) roślinny (-e)

   1.1. Specyfikacje i badania kontrolne

   1.1.1. Substancja (-e) opisana (e) w Farmakopei Polskiej lub w Farmakopei Europejskiej.

   Dla substancji roślinnych i przetworów roślinnych mogą być wymagane dodatkowe specyfikacje takie jak w pkt 1.1.2;

   1.1.2. Substancja(-e) nieopisana(-e) w Farmakopei Polskiej lub w Farmakopei Europejskiej:

   a) właściwości fizykochemiczne,

   b) badania tożsamości,

   c) badania czystości:

   — badania możliwych zanieczyszczeń, w szczególności mikroorganizmami, produktami mikroorganizmów, pestycydami, metalami szkodliwymi dla zdrowia, pierwiastkami radioaktywnymi, fumigantami,

   — fizyczne,

   — chemiczne,

   d) inne badania,

   e) oznaczenie(-a) zawartości składników roślinnych produktów leczniczych o znanej aktywności terapeutycznej lub markerów lub inne uzasadnione oznaczenia.

   W przypadku przetworu roślinnego należy przedstawić monografię odpowiedniej substancji roślinnej. Jeżeli wymienionej monografii nie ma w Farmakopei Europejskiej ani Farmakopei Polskiej, należy przedstawić stosowną specyfikację;

   1.2. Szczegółowe dane o substancji czynnej (dane naukowe)

   1.2.1. Nazewnictwo:

   a) nazwa naukowa (botaniczna) rośliny, wraz z autorem tej nazwy, odmianą i chemotypem, jeżeli jest używany,

   b) część(-ci) rośliny,

   c) określenie substancji roślinnej lub przetworu roślinnego,

   d) wskaźnik ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego, *Drug Extract Ratio — DER*,

   e) rozpuszczalnik(-i) ekstrakcyjny(-e),

   f) inne nazwy,

   g) kod laboratoryjny wytwórcy;

   1.2.2. Opis ogólny:

   a) postać fizyczna,

   b) składniki o znanej aktywności terapeutycznej lub markery:

   — wzór strukturalny, włączając dane na temat konformacji,

   — wzór sumaryczny,

   — względna masa cząsteczkowa,

   — stereochemia,

   c) inna(-e) substancja(-e);

   1.2.3. Wytwarzanie:

   a) określenie próby produkcyjnej,

   b) uprawa roślin lub zbiór ze stanu naturalnego,

   c) nazwa (-y) i adres (-y) miejsc (a) wytwarzania,

   d) rejon geograficzny pochodzenia substancji roślinnej,

   e) schemat blokowy procesu wytwarzania,

   f) opis procesu wytwarzania,

   g) rozpuszczalniki, odczynniki i inne substancje,

   h) etapy oczyszczania łącznie z procesami przetwarzania z określeniem

kryteriów procesu przetwarzania, uzasadnieniem i podaniem stosownych danych,

i) standardyzacja;

1.2.4. Kontrola jakości w czasie wytwarzania:

a) kontrola materiałów wyjściowych,

b) badania kontrolne produktów pośrednich, jeżeli dotyczy;

1.2.5. Badania chemiczne substancji czynnej: substancji roślinnej lub przetworu roślinnego.

1.2.5.1. Substancje roślinne, przetwory roślinne w postaci rozdrobnionej lub sproszkowanej:

a) opis substancji roślinnej lub przetworu roślinnego:

— makroskopowy,

— mikroskopowy,

— badania dodatkowe,

b) skład, badania analityczne składników i ich właściwości fizyczne,

c) metody wykrywania i oznaczania zawartości domieszek i znanych składników toksycznych,

d) podsumowanie badań rozwoju analitycznego i badań walidacji, uzasadnienie wyboru stosowanych metod badań kontrolnych i specyfikacji;

1.2.5.2. Przetwory roślinne — wyciągi:

a) analityczny profil chemiczny: jakościowy i ilościowy,

b) metody wykrywania i oznaczania zawartości znanych składników toksycznych, w szczególności alkaloidów pirolizydynowych, kwasu ginkgolowego, estragolu, tujonu lub domieszek,

c) podsumowanie badań rozwoju analitycznego i badań walidacji, uzasadnienie wyboru stosowanych metod badań kontrolnych i specyfikacji;

1.2.6. Zanieczyszczenia:

a) możliwe zanieczyszczenia pochodzące z upraw, zbioru, przechowywania,

b) możliwe zanieczyszczenia powstające w czasie produkcji i oczyszczania, pozostałości rozpuszczalników,

c) możliwe zanieczyszczenia substancji roślinnej mikroorganizmami i produktami mikroorganizmów, pestycydami, czynnikami fumigacyjnymi, metalami szkodliwymi dla zdrowia, pierwiastkami promieniotwórczymi,

d) możliwe zafałszowania i domieszki;

1.2.7. Wyniki badań analitycznych serii:

a) badane serie, z uwzględnieniem daty produkcji, miejsca wytwarzania, wielkości serii, przeznaczenia serii,

b) wyniki badań analitycznych,

c) substancje wzorcowe i materiały odniesienia, pierwotne i inne wraz z wynikami badań analitycznych.

2. Substancje pomocnicze

2.1. Specyfikacje i badania kontrolne

2.1.1. Substancje pomocnicze opisane w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej;

2.1.2. Substancje pomocnicze nieopisane w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub w innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej:

a) właściwości fizykochemiczne,

b) badania tożsamości,

c) badania czystości, z uwzględnieniem w szczególności dopuszczalnej zawartości: określanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, nieokreślanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, pojedynczych zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń zidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń niezdefiniowanych i sumy wszystkich zanieczyszczeń:

— badania fizyczne,

— badania chemiczne,

d) metoda(-y) oznaczania zawartości lub szacunkowa ocena zawartości, jeżeli jest to konieczne,

e) inne badania;

2.2. Dane naukowe

Jeżeli jest to niezbędne, należy podać dane w szczególności o substancji pomocniczej używanej po raz pierwszy w produkcie leczniczym, w sposób podany w pkt II C.1.2.

3. Opakowanie bezpośrednie

3.1. Specyfikacje i badania kontrolne obejmujące:

a) rodzaj materiału,

b) budowę,

c) wymagania jakościowe i opis metod badań kontrolnych;

3.2. Szczegółowe dane dotyczące opakowania uzyskane w wyniku:

a) badań rozwojowych dotyczących materiałów opakowania,

b) badań serii, wyników badań analitycznych.

CZĘŚĆ II D — BADANIA KONTROLNE PRODUKTÓW POŚREDNICH

Należy rozróżnić badania na pośrednich etapach wytwarzania wymienione w Części II B i badania kontrolne produktów pośrednich.

CZĘŚĆ II E — BADANIA KONTROLNE PRODUKTU KOŃCOWEGO

1. Specyfikacje i badania kontrolne

1.1. Wymagania dla produktu przy zwalnianiu serii i metody badań analitycznych;

1.2. Metody badań kontrolnych.

1.2.1. Metody badań stosowane do identyfikacji i badań jakościowych substancji roślinnych i roślinnych produktów leczniczych.

Metody należy opisać szczegółowo łącznie z metodami biologicznymi i mikrobiologicznymi, jeżeli to dotyczy, z uwzględnieniem badań charakterystycznych dla danej postaci farmaceutycznej zgodnie z ogólną monografią zamieszczoną w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej i innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej:

a) badania tożsamości,

b) oznaczanie zawartości substancji czynnej (-ych) i dodatkowo dla substancji, roślinnych i przetworów roślinnych ilościowe określenie składników o znanej aktywności terapeutycznej lub markerów lub inne uzasadnione oznaczenia,

c) badania czystości,

d) badania postaci farmaceutycznej w szczególności badanie uwalniania;

1.2.2. Identyfikacja i oznaczanie zawartości substancji pomocniczych:

a) badania potwierdzania tożsamości barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych,

b) oznaczanie zawartości i skuteczności przeciwbakteryjnej lub chemicznej substancji pomocniczych wraz z podaniem obowiązujących wymagań,

c) inne substancje pomocnicze.

2. Dane naukowe

2.1. Uzasadnienie wyboru metod analitycznych i zastosowanych wzorców;

2.2. Analiza serii:

a) badane serie, z uwzględnieniem daty produkcji, miejsca wytwarzania, wielkości serii, przeznaczenia serii,

b) wyniki badań analitycznych,

c) substancje wzorcowe i materiały odniesienia, pierwotne i inne wraz z wynikami badań analitycznych.

CZĘŚĆ II F — BADANIA TRWAŁOŚCI

1. Badania trwałości substancji czynnej:

a) badane serie,

b) plan i ogólna metodyka badań trwałości:

— badania w warunkach normalnych,

c) stosowane metody badań analitycznych:

— właściwości fizykochemiczne,

— oznaczanie zawartości składników o znanej aktywności terapeutycznej lub markerów,

— oznaczanie zawartości produktów rozkładu i profile chromatograficzne,

d) walidacja wszystkich metod badań analitycznych, z uwzględnieniem wyznaczenia granic wykrywalności,

e) wyniki badań, w tym wyniki badań początkowych,

f) wnioski.

Dane na temat badań trwałości substancji czynnych mogą nie być wymagane, jeżeli zostanie to uzasadnione przez wnioskodawcę, pod warunkiem, że substancja czynna jest użyta w procesie wytwarzania produktu leczniczego natychmiast po jej wytworzeniu.

2. Badania trwałości produktu leczniczego:

a) badane serie i opakowania,

b) plan i ogólna metodyka badań trwałości — badania w czasie rzeczywistym — badania długookresowe prowadzone w zadeklarowanych warunkach przechowywania, w określonych przedziałach czasowych, do uzyskania danych obejmujących pełen proponowany okres ważności, badania w innych warunkach,

c) zakres badań:

— właściwości fizyczne,

— właściwości chemiczne,

— charakterystyka chromatograficzna,

— charakterystyka mikrobiologiczna,

— charakterystyka opakowania bezpośredniego, system zamknięcia, w tym oddziaływanie

pomiędzy opakowaniem i produktem leczniczym,

d) ocena metod badań stosowanych w badaniach trwałości:

— opis metod badań,

— walidacja metod badań,

f) wyniki badań, z uwzględnieniem wyników badań początkowych i produktów rozkładu,

g) wnioski dotyczące:

— okresu ważności i warunków przechowywania,

— okresu ważności i rekonstytucji lub pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego,

h) badania trwałości kontynuowane zgodnie z planem.

CZĘŚĆ II G — BIODOSTĘPNOŚĆ/BIORÓWNOWAŻNOŚĆ

Należy uwzględnić wyniki badań wymienione w części IV.

CZĘŚĆ II H — DANE DOTYCZĄCE OCENY RYZYKA DLA ŚRODOWISKA NATURALNEGO W PRZYPADKU PRODUKTÓW ZAWIERAJĄCYCH ORGANIZMY ZMODYFIKOWANE GENETYCZNIE (GMO) LUB SKŁADAJĄCYCH SIĘ Z TAKICH ORGANIZMÓW

CZĘŚĆ II Q — INNE INFORMACJE

Należy podać informacje, które nie zostały uwzględnione w poprzednich częściach, w szczególności takie jak badania analityczne przeprowadzone podczas badań rozwojowych nad produktem leczniczym, badania dotyczące metabolizmu i biodostępności.

CZĘŚĆ III. DOKUMENTACJA FARMAKOLOGICZNO-TOKSYKOLOGICZNA

Badania farmakologiczno-tosykologiczne należy prowadzić zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (GLP).

W odniesieniu do każdego testu należy podać następujące dane:

a) badane zwierzęta, z uwzględnieniem: gatunku, szczepu, płci, wieku, masy,

b) badany produkt, ze wskazaniem: numeru serii, jakości,

c) warunki prowadzenia eksperymentu, w tym dieta zwierząt i warunki ich utrzymywania,

d) wyniki.

III A TOKSYCZNOŚĆ
III A 1 Badania toksyczności po podaniu jednorazowym
III A 2 Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

III B FUNKCJE ROZRODCZE — PŁODNOŚĆ I OGÓLNA ZDOLNOŚĆ DO ROZRODU

III C TOKSYCZNOŚĆ DLA ZARODKA, PŁODU I OKOŁOPORODOWA

III D POTENCJAŁ MUTAGENNY

III E POTENCJAŁ RAKOTWÓRCZY

III F FARMAKODYNAMIKA
III F 1 Efekty farmakodynamiczne związane ze wskazaniami
III F 2 Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami
III F 3 Interakcje z innymi lekami

III G FARMAKOKINETYKA
III G 1 Farmakokinetyka po podaniu jednorazowym
III G 2 Farmakokinetyka po podaniu wielokrotnym
III G 3 Dystrybucja u zdrowych zwierząt i zwierząt w ciąży (np. autoradiografia)
III G 4 Biotransformacja

III H TOLERANCJA MIEJSCOWA (O ILE DOTYCZY)

III Q INNE INFORMACJE

Należy zamieścić dane nieumieszczone w poprzednich częściach.

III R OCENA RYZYKA DLA ŚRODOWISKA NATURALNEGO/EKOTOKSYCZNOŚĆ W PRZYPADKU PRODUKTÓW INNYCH NIŻ GMO

Należy zamieścić wszystkie informacje dotyczące potencjalnego ryzyka dla środowiska ze strony produktu leczniczego. Jest to szczególnie istotne w przypadku nowych substancji czynnych i żywych szczepionek.

W przypadku nowych substancji czynnych podmiot odpowiedzialny dostarcza dane dotyczące ryzyka dla środowiska, wskazując wykonane konwencjonalne testy fizykochemiczne oraz testy biodegradacji w środowisku, w tym badania wrażliwych gatunków.

W przypadku żywych szczepionek należy zwrócić uwagę na sposób utylizacji, przeżycia i zdolność do rozmnażania.

Raport eksperta dotyczący dokumentacji farmakologiczno-toksykologicznej zawiera ocenę potencjalnego ryzyka dla środowiska z punktu widzenia utylizacji produktu leczniczego oraz ewentualne sugestie dotyczące informacji oznakowania produktu, mające na celu zmniejszenie ryzyka.

CZĘŚĆ IV. DOKUMENTACJA KLINICZNA

Wszystkie fazy badań klinicznych muszą spełniać wymagania Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP). W raporcie eksperta klinicznego musi być zawarta ocena zgodności przeprowadzonych badań klinicznych z wymaganiami GCP. Badania niespełniające tych wymagań muszą być omówione przez eksperta ze wskazaniem stwierdzonych odstępstw od wymagań GCP.

IV A FARMAKOLOGIA KLINICZNA

IV A 1 Farmakodynamika

Dla każdego badania należy przedstawić następujące dane:

1.1. Podsumowanie;

1.2. Szczegółowe założenia badania (protokół);

1.3. Wyniki obejmujące:

a) charakterystykę badanej populacji,

b) wyniki dotyczące skuteczności,

c) wyniki kliniczne i biologiczne dotyczące bezpieczeństwa; należy omówić bezpieczeństwo i skuteczność radiofarmaceutyków w szczególności, diagnostycznych lub terapeutycznych, w zestawieniu z alternatywnymi metodykami i technikami,

d) analizę wyników;

1.4. Wnioski;

1.5. Piśmiennictwo, jeżeli jest to konieczne.

Wskazane jest zestawienie wszystkich badań w formie tabelarycznej.

IV A 2 Farmakokinetyka

Wyniki badań należy przedstawić w odniesieniu do badanych populacji:

a) zdrowi ochotnicy,

b) pacjenci,

c) specjalne grupy pacjentów — szczególne warunki patologiczne, takie jak: pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby lub nerek.

Dla każdego badania należy przedstawić następujące dane:

2.1. Podsumowanie;

2.2. Szczegółowe założenia badania (protokół);

2.3. Wyniki;

2.4. Wnioski;

2.5. Piśmiennictwo, jeżeli jest to konieczne.

Wskazane jest zestawienie wszystkich badań w formie tabelarycznej.

IV B DOŚWIADCZENIA KLINICZNE

IV B 1 Badania kliniczne

Dla każdego badania należy przedstawić następujące dane:

1.1. Podsumowanie;

1.2. Szczegółowe założenia badania — protokół i stosowane metodyki analityczne;

1.3. Wyniki końcowe lub cząstkowe obejmujące:

a) charakterystykę badanej populacji,

b) wyniki dotyczące skuteczności:

— monitorowanie kliniczne i biologiczne,

— główne kryterium skuteczności,

— inne kryteria,

c) kliniczne i biologiczne wyniki dotyczące bezpieczeństwa,

d) ocenę statystyczną wyników,

e) tabelaryczne przedstawienie danych dotyczących pacjentów, obejmujące wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych, przedstawione w sposób umożliwiający identyfikację indywidualnego pacjenta;

1.4. Dyskusję;

1.5. Wnioski;

1.6. Jako załącznik należy przedstawić następujące dane:

a) założenia badania, jeżeli nie jest to zamieszczone w pkt 1.2,

b) karty obserwacyjne,

c) wszystkie indywidualne wyniki, jeżeli nie jest to zamieszczone w pkt 1.3,

d) piśmiennictwo.

IV B 2 Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu, jeżeli to dotyczy

2.1. Działania niepożądane i monitorowanie przypadków oraz raporty;

2.2. Liczba pacjentów, u których zastosowano produkt leczniczy.

IV B 3 Opublikowane i nieopublikowane doświadczenia, inne niż w pkt 1

Krótka informacja o trwających badaniach klinicznych oraz badaniach nieukończonych z podaniem powodu przerwania badania wraz ze wszystkimi szczegółami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania.

IV Q INNE INFORMACJE

Załącznik nr 2

SZCZEGÓŁOWY SPOSÓB PRZEDSTAWIANIA DOKUMENTACJI DLA PRODUKTÓW HOMEOPATYCZNYCH, INNYCH NIŻ TE, O KTÓRYCH MOWA W ART. 21 USTAWY

CZĘŚĆ I. STRESZCZENIE DOKUMENTACJI

I A. DANE ADMINISTRACYJNE

I B. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, INFORMACJE NA OPAKOWANIACH I NA ULOTCE

I B 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego

I B 2. Propozycje: opakowania, informacji na opakowaniach i na ulotce

I C. RAPORTY EKSPERTÓW

I C 1. Raport eksperta na temat dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej

I C 1. Profil produktu

I C 1. Ocena krytyczna

I C 1. Podpis, informacja na temat eksperta

I C 1. Załącznik 1: Zestawienia tabelaryczne

I C 1. Załącznik 2: Streszczenie pisemne

I C 2. Raport eksperta na temat dokumentacji toksykologiczno-farmakologicznej

Raport zawiera dane dotyczące bezpieczeństwa produktu homeopatycznego weterynaryjnego dla konsumentów żywności pochodzenia zwierzęcego, jeżeli dotyczy.

I C 2. Profil produktu

I C 2. Ocena krytyczna

I C 2. Podpis, informacja na temat eksperta

I C 2. Załącznik 1: Zestawienia tabelaryczne

I C 2. Załącznik 2: Podsumowanie tabelaryczne

I C 2. Załącznik 2: Streszczenie pisemne

I C 3. Raport eksperta na temat dokumentacji klinicznej lub/i prób patogenetycznych lub innych

I C 3. Profil produktu

I C 3. Ocena krytyczna

I C 3. Podpis, informacja na temat eksperta

I C 3. Załącznik 1: Zestawienia tabelaryczne

I C 3. Załącznik 2: Streszczenie pisemne

CZĘŚĆ II. DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA

II A. SKŁAD

II A 1. Skład produktu homeopatycznego z uwzględnieniem symbolu rozcieńczenia homeopatycznego substancji czynnej, takiego jak: D lub DH, C lub CH, X lub XH, K, LM

II A 2. Krótki opis opakowania

II A 3. Produkt używany do badań klinicznych, jeżeli dotyczy

II A 4. Badania rozwojowe nad produktem homeopatycznym

II B. OPIS METODY WYTWARZANIA

Należy określić ilości użytych składników i surowców nieprzechodzących do produktu gotowego. Kontrola na pośrednich etapach wytwarzania powinna wykazać, że zastosowana technologia sporządzania produktów homeopatycznych nie powoduje zmian jakości składników.

II B 1. Opis procesu wytwarzania, w tym kontrola na pośrednich etapach wytwarzania

II B 3. Walidacja procesu wytwarzania

II C. KONTROLA SUROWCÓW UŻYWANYCH DO WYTWARZANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Należy określić surowce opisane i nieopisane w Farmakopei Europejskiej lub odpowiedniej farmakopei homeopatycznej i załączyć odpowiednią monografię. Monografia musi uwzględniać najniższy, dający się sporządzić stopień rozcieńczenia. W przypadku surowca pochodzenia syntetycznego należy przedstawić przebieg syntezy, w sposób umożliwiający ocenę zanieczyszczeń.

II C 1. Surowiec homeopatyczny

II C 1.1. Specyfikacje i badania kontrolne

II C 1.2. Szczegółowe dane o surowcu homeopatycznym — dane naukowe

II C 1.2.1. Nazewnictwo: nazwa naukowa lub farmakopealna zgodna z Farmakopeą Europejską, farmakopeą homeopatyczną albo nazwa potoczna

II C 1.3. Macierzysty roztwór homeopatyczny

II C 1.3.1. Specyfikacja i badania kontrolne

II C 1.3.2. Opis ogólny wytwarzania roztworu macierzystego

II C 1.3.3. Określenie odpowiedniego przepisu Farmakopei Europejskiej lub farmakopei homeopatycznej zastosowanego do wytworzenia macierzystego(-ych) roztworu(-ów) homeopatycznego(-ych) i odpowiedniego stopnia rozcieńczenia homeopatycznego

II C 1.3.4. Kontrola jakości w czasie wytwarzania, w tym kontrola procesu rozcieńczania i dynamizacji

II C 1.3.5. Badanie chemiczne surowców homeopatycznych

II C 1.3.6. Zanieczyszczenia, w tym w szczególności: środki ochrony roślin, rozpuszczalniki, aflatoksyny, metale ciężkie; metody badań i granice wykrywalności

II C 1.3.7. Wyniki badań analitycznych serii

II C 2. Substancja(-e) pomocnicza(-e)

II C 2.1. Specyfikacje i badania kontrolne

II C 2.1.1. Substancje pomocnicze opisane w farmakopei

II C 2.1.2. Substancje pomocnicze nieopisane w farmakopei

II C 2.2. Dane naukowe

II C 3. Opakowanie bezpośrednie

II C 3.1. Specyfikacje i badania kontrolne

II C 3.2. Dane naukowe

II D. BADANIA KONTROLNE PRODUKTÓW POŚREDNICH

II E. BADANIA KONTROLNE PRODUKTU KOŃCOWEGO

Należy uwzględnić specyfikę produktu i uzasadnić ograniczenie zakresu badań fizykochemicznych. W przypadku braku możliwości identyfikacji i oznaczenia zawartości składników leczniczych należy przyjąć jako wystarczający pełny opis procesu wytwarzania.

II E 1. Specyfikacje i badania kontrolne

II E 1.1. Wymagania dla produktu przy zwolnieniu serii i metody badań analitycznych

II E 2. Dane naukowe

II E 2.1. Uzasadnienie wyboru badań analitycznych i zastosowanych wzorców

II E 2.2. Analiza serii

II F. BADANIA TRWAŁOŚCI

II F 1. Badania trwałości macierzystego(-ych) roztworu(-ów) homeopatycznego(-ych)

II F 2. Badania trwałości produktu końcowego

II H. DANE DOTYCZĄCE OCENY RYZYKA DLA ŚRODOWISKA NATURALNEGO W PRZYPADKU PRODUKTÓW ZAWIERAJĄCYCH GMO LUB SKŁADAJĄCYCH SIĘ Z TAKICH ORGANIZMÓW

II Q. INNE INFORMACJE

CZĘŚĆ III. DOKUMENTACJA TOKSYKOLOGICZNO-FARMAKOLOGICZNA

Dotyczy surowców homeopatycznych i roztworów macierzystych, które nie są znane, które dotychczas nie były stosowane i nie są opisane w literaturze homeopatycznej takiej jak: repertoria i Materia Medica wyd. Boericke, Clarke, Kent, Leeser, Mezger, Staufer, Voisin, Charette, i nie posiadają monografii w Farmakopei Europejskiej lub farmakopei homeopatycznej.

W dokumentacji przedstawia się dane dotyczące bezpieczeństwa produktu homeopatycznego weterynaryjnego dla konsumentów żywności pochodzenia zwierzęcego, jeżeli dotyczy.

III A. TOKSYCZNOŚĆ

III A 1. Badania toksyczności po podaniu jednorazowym

III A 2. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

III B. FUNKCJE ROZRODCZE — PŁODNOŚĆ I OGÓLNA ZDOLNOŚĆ DO ROZRODU

III C. TOKSYCZNOŚĆ DLA ZARODKA, PŁODU I OKOŁOPORODOWA

III D. POTENCJAŁ MUTAGENNY

III E. POTENCJAŁ RAKOTWÓRCZY

III F. FARMAKODYNAMIKA

III F 1. EFEKTY FARMAKODYNAMICZNE ZWIĄZANE ZE WSKAZANIAMI

III F 2. FARMAKODYNAMIKA OGÓLNA

III F 3. INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI

III H. TOLERANCJA MIEJSCOWA, JEŻELI DOTYCZY

III Q. INNE INFORMACJE

III R. OCENA RYZYKA DLA ŚRODOWISKA NATURALNEGO/EKOTOKSYCZNOŚĆ W PRZYPADKU PRODUKTÓW INNYCH NIŻ GMO

CZĘŚĆ IV. DOKUMENTACJA KLINICZNA — jeżeli dotyczy — specyficzna dla homeopatii

Dotyczy leczniczych produktów homeopatycznych wytworzonych z roztworów macierzystych i surowców homeopatycznych, które nie są znane, które dotychczas nie były stosowane i nie są opisane w literaturze homeopatycznej takiej jak np. Materia Medica Boericke, Charette, Clarke, Kent, Leeser, Mezger, Staufer, Voisin.

IV A. FARMAKOLOGIA

IV A 1. FARMAKODYNAMIKA

IV A 2. FARMAKOKINETYKA

IV B. DOŚWIADCZENIA KLINICZNE

IV B 1. Badania kliniczne

IV B 2. Doświadczenia po wprowadzeniu na rynek, jeżeli to dotyczy

IV B 3. Opublikowane i nieopublikowane doświadczenia, inne niż określone w pkt 1, takie jak próby patogenetyczne, zbiór pojedynczych przypadków pozwalający na ocenę naukową lub naukowo udokumentowany eksperyment medyczny

IV Q. INNE INFORMACJE

Załącznik nr 3

SZCZEGÓŁOWY SPOSÓB PRZEDSTAWIANIA DOKUMENTACJI DLA PRODUKTÓW LECZNICZYCH WETERYNARYJNYCH

Dokumentację dołączoną do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego, zwanego dalej „wnioskiem weterynaryjnym", przedstawia się, w zależności od rodzaju produktu, w sposób wskazany w rozdziale 1 lub rozdziale 2.

ROZDZIAŁ 1

SPOSÓB PRZEDSTAWIANIA DOKUMENTACJI W PRZYPADKU PRODUKTÓW LECZNICZYCH WETERYNARYJNYCH INNYCH NIŻ PRODUKTY IMMUNOLOGICZNE

Dokumentacja stanowiąca uzasadnienie wniosku weterynaryjnego składa się z czterech części:

CZĘŚĆ I — STRESZCZENIE DOKUMENTACJI

CZĘŚĆ II — DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA DLA SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH) POCHODZENIA CHEMICZNEGO

CZĘŚĆ III — DOKUMENTACJA TOKSYKOLOGICZNA I FARMAKOLOGICZNA, W TYM POZOSTAŁOŚCI ORAZ EKOTOKSYCZNOŚCI

CZĘŚĆ IV — DOKUMENTACJA PRZEDKLINICZNA I KLINICZNA

Kolejność oraz sposób numeracji prezentowanych zagadnień odpowiadają przedstawionemu poniżej schematowi. W dalszej części załącznika podano zakres oraz szczegółowy sposób przedstawienia danych.

Część I — Streszczenie dokumentacji

Część I A — Wniosek weterynaryjny

Część I B — Dokumenty uzupełniające dołączone do wniosku weterynaryjnego zgodnie z wykazem zawartym w formularzu tego wniosku

Część I C — Raporty ekspertów

Część I C.1 — Raport eksperta na temat dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej

Część I C.2 — Raport eksperta na temat dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej, w tym pozostałości oraz ekotoksyczności

Część I C.3 — Raport eksperta na temat dokumentacji przedklinicznej i klinicznej

Część II — Dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna dla substancji czynnej(-ych) pochodzenia chemicznego

Część II A — Skład produktu leczniczego weterynaryjnego i proponowany sposób opakowania

Część II B — Opis metody wytwarzania

Część II C — Kontrola surowców użytych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego

Część II D — Badania kontrolne produktów pośrednich

Część II E — Badania kontrolne produktu końcowego

Część II F — Badania trwałości

Część II G i H — Dane dotyczące oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających GMO lub składających się z GMO

Część II Q — Inne dane

Część III — Dokumentacja toksykologiczna i farmakologiczna, w tym pozostałości i ekotoksyczności
- Część III A — Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa
  - Część III A.1 — Opis produktu leczniczego weterynaryjnego
  - Cześć III A.2 — Badania farmakologiczne
  - Część III A.3 — Badania toksykologiczne
  - Część III A.4 — Inne badania
  - Część III A.5 — Bezpieczeństwo osoby podającej produkt leczniczy weterynaryjny
  - Część III A.6 — Ocena wpływu na środowisko
- Część III B — Dokumentacja dotycząca pozostałości
  - Część III B.1 — Opis produktu leczniczego weterynaryjnego
  - Część III B.2 — Badania pozostałości
  - Część III B.3 — Metoda(-y) analityczna(-e)

Część IV — Dokumentacja przedkliniczna i kliniczna
- Część IV.I — Dokumentacja przedkliniczna
  - Część IV.I.A.1 — Farmakodynamika
  - Część IV.I.A.2 — Farmakokinetyka
  - Część IV.I.B — Badania tolerancji u docelowych gatunków zwierząt
  - Część IV.I.C — Oporność
- Cześć IV.II — Dokumentacja kliniczna

CZĘŚĆ I — STRESZCZENIE DOKUMENTACJI

Cześć I A — Wniosek weterynaryjny

Część I B — Dokumenty uzupełniające dołączone do wniosku weterynaryjnego zgodnie z wykazem zawartym w formularzu tego wniosku

Część I C — Raporty ekspertów

Zamieszczone w Części I C raporty ekspertów uwzględniają skrócony profil produktu leczniczego weterynaryjnego, w którym określa się:

1) rodzaj wniosku weterynaryjnego;
2) właściwości chemiczne i farmakokinetyczne, to jest budowę chemiczną i właściwości fizykochemiczne substancji czynnej, cechy postaci farmaceutycznej, które mogą mieć wpływ na parametry farmakokinetyczne i skuteczność kliniczną;
3) proponowane wskazania do stosowania wraz z dawkowaniem i sposobem podawania produktu oraz ich uzasadnienie, w odniesieniu do wszystkich docelowych gatunków zwierząt, jeżeli to właściwe;
4) klasyfikację terapeutyczną i farmakologiczną substancji czynnej (-ych) określającą mechanizm działania;
5) ostrzeżenia/środki ostrożności sformułowane na podstawie wyników przeprowadzonych badań toksykologicznych i farmakologicznych;
6) informację na temat dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego w innych krajach oraz ewentualne środki zapobiegawcze przedsięwzięte jako wynik prowadzenia monitorowania działań niepożądanych;
7) krytyczną ocenę dokumentacji;
8) opinię eksperta, czy dane zawarte w dokumentacji w sposób wystarczający uzasadniają stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego w proponowanych wskazaniach, zgodnie z zalecanym dawkowaniem i sposobem podawania;
9) streszczenie wszystkich najważniejszych danych;
10) podpis eksperta oraz datę i miejsce sporządzenia raportu;
11) imię i nazwisko eksperta, informację o jego wykształceniu, odbytych szkoleniach, doświadczeniu zawodowym oraz zależności między ekspertem a podmiotem odpowiedzialnym, występującym z wnioskiem weterynaryjnym;
12) ocenę proponowanych zapisów i sformułowań zawartych w ChPL, biorąc pod uwagę dane przedstawione w dokumentacji.

I C.1 — Raport eksperta na temat dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej

Zagadnienia dotyczące jakości produktu leczniczego weterynaryjnego, szczegółowo opisane w Części II dokumentacji, w raporcie eksperta są omawiane w następującej kolejności:

1) profil produktu leczniczego weterynaryjnego;
2) raport eksperta:
   a) skład produktu leczniczego weterynaryjnego i proponowany sposób opakowania,
   b) opis metody wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego,
   c) kontrola surowców użytych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego:
      — substancja (-e) czynna (-e),
      — substancje pomocnicze,
      — opakowanie bezpośrednie,
   d) badania kontrolne produktów pośrednich,
   e) badania kontrolne produktu końcowego,
   f) badania trwałości:
      — badania trwałości substancji czynnej(-ych),
      — badania trwałości produktu końcowego,
   g) inne informacje,
   h) podsumowanie i wnioski,
   i) lista odniesień do źródeł innych niż oceniana dokumentacja,
   j) imię i nazwisko eksperta, informacje o jego wykształceniu, odbytych szkoleniach, doświadczeniu zawodowym oraz zależności między ekspertem a podmiotem odpowiedzialnym, występującym z wnioskiem weterynaryjnym;

3) załączniki do raportu eksperta:

a) streszczenie danych zawartych w ocenianej dokumentacji w formie tabelarycznej lub

b) streszczenie danych zawartych w ocenianej dokumentacji w formie opisowej.

I C.2 — Raport eksperta na temat dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej, w tym pozostałości oraz ekotoksyczności

Przygotowując raport dotyczący dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej, w tym pozostałości oraz ekotoksyczności, należy uwzględnić to, że ocena produktu leczniczego weterynaryjnego zawarta w Części III dotyczy bezpieczeństwa dla człowieka oraz środowiska naturalnego. Zagadnienia związane z oceną bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego dla docelowych gatunków zwierząt omawia się w raporcie dotyczącym dokumentacji przedklinicznej i klinicznej w Części IC.3.

Raport poprzedza się opisem profilu produktu leczniczego weterynaryjnego; raport składa się z rozdziałów wymienionych poniżej, przedstawianych w następującej kolejności:

1) ocena toksyczności ogólnej produktu, w której należy uwzględnić istotne dane z zakresu:

a) farmakodynamiki,

b) farmakokinetyki,

c) toksyczności po podaniu jednorazowym,

d) toksyczności po podaniu wielokrotnym,

e) tolerancji u docelowych gatunków zwierząt,

f) wpływu na reprodukcję, z uwzględnieniem teratogenności,

g) działania mutagennego,

h) działania rakotwórczego,

i) dopuszczalnego dziennego pobrania — *Acceptable Daily Intake — ADI*;

2) ocena bezpieczeństwa dla osoby podającej produkt leczniczy weterynaryjny zwierzęciu, w której należy uwzględnić istotne dane z zakresu:

a) farmakokinetyki,

b) toksykologii,

c) toksyczności po podaniu jednorazowym,

d) wpływu na reprodukcję;

3) ocena wpływu na środowisko;

4) pozostałości, w tym ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego dla konsumentów żywności pochodzenia zwierzęcego, w której należy uwzględnić istotne dane z zakresu:

a) farmakokinetyki,

b) eliminacji pozostałości,

c) Najwyższego Dopuszczalnego Stężenia Pozostałości (NDSP),

d) okresów karencji,

e) metod analitycznych i ich walidacji.

Każdy z powyższych rozdziałów może stanowić osobny raport, przygotowany przez różnych ekspertów, lub zagadnienia te mogą zostać omówione przez jednego eksperta; odpowiednie fragmenty raportu należy opatrzyć nagłówkami prezentującymi tematykę przedstawianych zagadnień.

Każde z wymienionych wyżej opracowań, na temat różnych aspektów oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego, zawiera:

1) listę badań lub publikacji istotnych dla oceny omawianego zagadnienia;

2) tabelaryczne zestawienia/streszczenia wszystkich istotnych badań lub piśmiennictwa, z komentarzem eksperta na temat oceny przeprowadzonego doświadczenia, a także interpretacją uzyskanych wyników;

3) komentarz i wnioski końcowe.

Na końcu raportu eksperta zamieszcza się podsumowanie wszystkich, omawianych aspektów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego, w którym ekspert zamieszcza swój komentarz na temat znaczenia pominięcia któregoś z wymaganych badań lub wadliwego sposobu przeprowadzenia badania, a także podaje informacje, czy badania były prowadzone zgodnie z zasadami GLP. Ekspert określa, na ile wyniki uzyskane w badaniach są użyteczne dla oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego dla człowieka i środowiska naturalnego, a także określa zasadność wyboru badań przeprowadzonych z substancją (-ami) czynną (-ymi) dla oceny produktu końcowego, biorąc pod uwagę poziom zanieczyszczeń, metabolity, różnice w chiralności oraz wpływ innych substancji. Ekspert odnosi się także do wyników oceny zagrożeń dla osoby podającej produkt leczniczy weterynaryjny zwierzęciu oraz wszystkich proponowanych ostrzeżeń mających na celu ograniczenie tych zagrożeń. Jeżeli jest to właściwe, ekspert określa również dodatkowe badania, które jego zdaniem należy przeprowadzić.

I C.3 — Raport eksperta na temat oceny dokumentacji przedklinicznej i klinicznej

Raport poprzedza się opisem profilu produktu leczniczego weterynaryjnego; raport składa się z następujących rozdziałów:

1) wprowadzenie;

2) dane przedkliniczne;

3) tolerancja u docelowych gatunków zwierząt;

4) dane kliniczne;

5) piśmiennictwo, dane dotyczące biorównoważności;

6) ocena produktu leczniczego weterynaryjnego obejmująca porównanie korzyści i ryzyka wynikających z jego stosowania;

7) podsumowanie.

CZĘŚĆ II — DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA DLA SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH) POCHODZENIA CHEMICZNEGO

Wymagania GMP i szczegółowe wytyczne dotyczą wszystkich procesów wymagających zezwoleń, o których mowa w art. 38 ust. 1 ustawy. Mają one zastosowanie także w odniesieniu do wszystkich innych farmaceutycznych procesów wytwarzania prowadzonych na dużą skalę, takich jak w szczególności podejmowane w szpitalach, dotyczą także przygotowania produktów przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych, a także do obrotu hurtowego, jeżeli ma to zastosowanie.

Wszystkie procedury analityczne opisane w różnych częściach dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej muszą być opisane na tyle szczegółowo, aby w razie potrzeby było możliwe ich powtórzenie przez jednostkę, o której mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 22 ust. 3 ustawy. Wszystkie metody badań analitycznych muszą być zwalidowane i wyniki badań walidacyjnych załączone.

Część II A — Skład produktu leczniczego weterynaryjnego i proponowany sposób opakowania

1. Skład produktu leczniczego weterynaryjnego

Nazwa substancji	Ilość (masa lub jednostki aktywności)/jednostkę dawkowania, masy, objętości lub wyrażona procentowo	Funkcja składników	Odniesienie do wymagań jakościowych
Substancja (-e) czynna (-e)			
Substancja (-e) pomocnicza (-e)			

2. Pojemnik (krótki opis)

Materiał opakowania bezpośredniego, skład jakościowy, system zamknięcia, sposób otwierania.

3. Postać (-cie) do stosowania klinicznego

Postać (-cie) i skład (-y) produktów stosowanych w badaniach klinicznych.

4. Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym weterynaryjnym

Uzasadnienie wyboru postaci, składu, składników i opakowania bezpośredniego, poparte danymi z ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym weterynaryjnym.

Podanie zastosowanych nadmiarów i ich uzasadnienie.

Badania kontrolne wykonywane w trakcie badań rozwojowych nad produktem leczniczym weterynaryjnym należy opisać szczegółowo, zwłaszcza dla stałych postaci farmaceutycznych badanie w warunkach in vitro.

Część II B — Opis metody wytwarzania

1. Przepis technologiczny, z podaniem wielkości serii.

2. Opis procesu wytwarzania, w tym kontrola na pośrednich etapach wytwarzania. Należy przedstawić schemat blokowy procesu wytwarzania.

3. Walidacja procesu.

Walidację procesu wytwarzania należy przeprowadzić w przypadku, gdy w procesie wytwarzania zastosowano metodę niestandardową lub gdy zastosowana metoda jest krytyczna dla procesu wytwarzania produktu końcowego. Należy przedstawić dane doświadczalne wykazujące, że proces wytwarzania, przy zastosowaniu materiałów o ustalonej jakości oraz użyciu określonego rodzaju wyposażenia produkcyjnego, jest właściwy i zapewnia stałe otrzymywanie jednorodnego produktu o żądanej jakości.

Część II C — Kontrola surowców użytych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego

1. Substancja(-e) czynna(-e)

1.1. Specyfikacje i badania kontrolne

1.1.1. Substancja(-e) czynna(-e) opisana(-e) w farmakopei;

1.1.2. Substancja(-e) czynna(-e) nieopisana(-e) w farmakopei:

a) właściwości fizykochemiczne,

b) badania tożsamości,

c) badania czystości, włączając dopuszczalną zawartość: określanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, nieokreślanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, pojedynczych zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń zidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy wszystkich zanieczyszczeń:

— badania fizyczne,

— badania chemiczne,

d) oznaczanie zawartości z podaniem wymagań,

e) inne badania;

1.2. Szczegółowe dane o substancji (-ach) czynnej (-ych), w tym dane naukowe.

1.2.1. Nazewnictwo:

a) nazwa powszechnie stosowana (INN),

b) nazwa chemiczna,

c) inne nazwy,

d) kod laboratoryjny wytwórcy;

1.2.2. Opis ogólny:

a) postać fizyczna,

b) wzór strukturalny, włączając dane na temat konformacji cząsteczek,

c) wzór sumaryczny,

d) względna masa cząsteczkowa,

e) stereochemia;

1.2.3. Wytwarzanie:

a) nazwa(-y) i adres(-y) miejsca (-) wytwarzania,

b) droga syntezy lub wytwarzania, łącznie ze schematem blokowym procesu syntezy,

c) opis procesu wytwarzania, łącznie z kontrolą na pośrednich etapach procesu wytwarzania,

d) stosowane katalizatory oraz dodatkowo rozpuszczalniki, odczynniki, inne substancje,

e) etapy oczyszczania, łącznie z procesami przerabiania, określeniem kryteriów procesu przerabiania, uzasadnieniem i podaniem stosownych danych;

1.2.4. Kontrola jakości w czasie wytwarzania:

a) kontrola materiałów wyjściowych,

b) badania kontrolne produktów pośrednich, jeżeli dotyczy;

1.2.5. Badania chemiczne wytworzonej substancji czynnej(-ych):

a) potwierdzenie budowy chemicznej, uwzględniając w szczególności: drogę syntezy, kluczowe produkty pośrednie, analizę elementarną, widma masowe (MS), magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), spektroskopowe w zakresie podczerwieni (IR) i nadfioletu (UV), inne,

b) występowanie izomerów,

c) właściwości fizykochemiczne, w szczególności rozpuszczalność, właściwości fizyczne, polimorfizm, wartość pKa i pH,

d) pełna charakterystyka pierwotnej substancji wzorcowej,

e) walidacja metod analitycznych oraz uzasadnienie wyboru stosowanych rutynowo metod analitycznych i zastosowanych wzorców, w szczególności wzorzec roboczy;

1.2.6. Zanieczyszczenia:

a) zanieczyszczenia mogące pochodzić ze stosowanej drogi syntezy,

b) zanieczyszczenia powstające podczas produkcji i oczyszczania, w tym produkty rozkładu,

c) stosowane metody analityczne z określeniem granic wykrywalności zanieczyszczeń;

1.2.7. Wyniki badań analitycznych serii:

a) badane serie, z uwzględnieniem daty produkcji, miejsca wytwarzania, wielkość serii, łącznie z seriami użytymi w badaniach przedklinicznych i klinicznych,

b) wyniki badań,

c) substancje wzorcowe i materiały odniesienia, pierwotne i inne, wraz z wynikami badań analitycznych.

2. Substancje pomocnicze.

2.1. Specyfikacje i badania kontrolne;

2.1.1. Substancja (-e) pomocnicza (-e) opisana (-e) w farmakopei;

2.1.2. Substancja (-e) pomocnicza (-e) nieopisana (-e) w farmakopei:

a) właściwości fizykochemiczne,

b) badania tożsamości,

c) badania czystości, włączając dopuszczalną zawartość: określanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, nieokreślanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, pojedynczych zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń zidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy wszystkich zanieczyszczeń:

— badania fizyczne,

— badania chemiczne,

d) metoda (-y) oznaczania zawartości lub szacunkowa ocena zawartości, jeżeli jest to konieczne,

e) inne badania;

2.2. Dane naukowe

Jeżeli to niezbędne, należy podać dane, w szczególności o substancji pomocniczej używanej po raz pierwszy w produkcie leczniczym weterynaryjnym, w sposób podany w Części II C.1.2.

3. Opakowanie bezpośrednie

3.1. Specyfikacje i badania kontrolne obejmujące:

a) rodzaj materiału,

b) budowę,

c) wymagania jakościowe i opis metod badań kontrolnych;

3.2. Szczegółowe dane dotyczące opakowania uzyskane w wyniku:

a) badań rozwojowych dotyczących materiałów opakowania,

b) badań serii, badań analitycznych.

Część II D — Badania kontrolne produktów pośrednich

Należy rozróżnić badania na pośrednich etapach procesu wytwarzania wymienione w Części II B i badania kontrolne produktów pośrednich.

Część II E — Badania kontrolne produktu końcowego

1. Specyfikacje i badania kontrolne

1.1. Wymagania dla produktu przy zwalnianiu serii i metody badań analitycznych

1.2. Metody badań kontrolnych

1.2.1. Metody badań stosowane do identyfikacji i ilościowego oznaczania substancji czynnej (-ych).

Metody należy opisać szczegółowo, łącznie z metodami biologicznymi i mikrobiologicznymi, jeżeli dotyczy, z uwzględnieniem badań charakterystycznych dla danej postaci farmaceutycznej zgodnie z ogólną monografią zamieszczoną w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej:

a) badania tożsamości,

b) oznaczanie zawartości substancji czynnej (-ych),

c) badania czystości,

d) badania postaci farmaceutycznej;

1.2.2. Identyfikacja i oznaczanie substancji pomocniczych:

a) badania tożsamości barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych weterynaryjnych,

b) oznaczanie zawartości i skuteczności przeciwbakteryjnej lub chemicznej substancji pomocniczych wraz z podaniem obowiązujących wymagań.

2. Dane naukowe

2.1. Uzasadnienie wyboru metod analitycznych i zastosowanych wzorców;

2.2. Analiza serii:

a) badane serie, z uwzględnieniem daty produkcji, miejsca wytwarzania, wielkości serii, przeznaczenia serii,

b) wyniki badań,

c) substancje wzorcowe i materiały odniesienia (pierwotne i inne) wraz z wynikami badań analitycznych.

Część II F — Badania trwałości

1. Badania trwałości substancji czynnej (-ych):

a) badane serie,

b) plan badań i ogólna metodyka badań trwałości:

— badania w warunkach normalnych,

— badania przyspieszonego starzenia,

c) stosowane metody badań analitycznych:

— właściwości fizykochemiczne,

— oznaczanie zawartości,

— oznaczanie zawartości produktów rozkładu,

d) walidacja wszystkich metod badań analitycznych, z uwzględnieniem wyznaczenia granic wykrywalności,

e) wyniki badań, w tym także wyniki badań początkowych,

f) wnioski.

2. Badania trwałości produktu leczniczego weterynaryjnego:

a) specyfikacja obowiązująca do końca proponowanego okresu ważności produktu leczniczego weterynaryjnego,

b) badane serie i opakowania,

c) plan badań i ogólna metodyka badań trwałości:

— badania w czasie rzeczywistym — badania długookresowe prowadzone w zadeklarowanych warunkach przechowywania, w określonych przedziałach czasowych, do uzyskania danych obejmujących proponowany okres ważności,

— badania w innych warunkach,

d) zakres badań:

— właściwości fizyczne,

— właściwości chemiczne,

— charakterystyka chromatograficzna,

— charakterystyka mikrobiologiczna,

— charakterystyka opakowania bezpośredniego, w tym oddziaływanie pomiędzy opakowaniem lub zamknięciem opakowania a produktem leczniczym weterynaryjnym,

e) ocena metod badań stosowanych w badaniach trwałości:

— opis metod badań,

— walidacja metod badań,

f) wyniki badań, z uwzględnieniem wyników badań początkowych i produktów rozkładu,

g) wnioski dotyczące:

— okresu ważności i warunków przechowywania,

— okresu ważności po rekonstytucji i pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego,

h) badania trwałości kontynuowane zgodnie z planem badań.

Część II G i H — Dane dotyczące oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających GMO lub składających się z GMO

Część II Q — Inne dane

Należy podać informacje, które nie zostały uwzględnione w poprzednich częściach, w szczególności takie jak: badania analityczne przeprowadzone podczas badań rozwojowych nad produktem leczniczym weterynaryjnym, badania dotyczące metabolizmu i biodostępności.

CZĘŚĆ III — DOKUMENTACJA TOKSYKOLOGICZNA I FARMAKOLOGICZNA, W TYM POZOSTAŁOŚCI I EKOTOKSYCZNOŚCI

Część III dokumentacji ma na celu przedstawienie potencjalnych zagrożeń, wynikających ze stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego dla ludzi i środowiska naturalnego. W ocenie bezpieczeństwa dla ludzi uwzględnia się możliwe negatywne oddziaływania produktu leczniczego weterynaryjnego na osobę podającą produkt zwierzęciu oraz inne osoby, które mogą mieć kontakt z produktem, a także na konsumentów żywności pochodzenia zwierzęcego.

Dane dotyczące działań niepożądanych u docelowych gatunków zwierząt mogą stanowić dodatkowe źródło informacji i być pomocne w ocenie zagrożeń dla ludzi i środowiska, jednak celem Części III nie jest ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego dla docelowych gatunków.

Część III A — Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa

Dokumentację dotyczącą bezpieczeństwa przygotowuje się w osobnych, oznaczonych tomach. Jeżeli w przebiegu oceny wpływu produktu leczniczego weterynaryjnego na środowisko wymagane są badania II fazy, właściwe jest wydzielenie tej części (Część III A.6) od pozostałej dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa.

Pierwszy tom dokumentacji poświęconej bezpieczeństwu zawiera ogólny spis treści określający umiejscowienie — numer tomu i numer strony dokumentów umieszczonych w poszczególnych tomach. Poszczególne tomy rozpoczyna się spisem treści dokumentów w nich zawartych.

Dokumenty opatruje się datą i podpisem ekspertów, podaje się pełne nazwy jednostek, w których prowadzono badania. Streszczenia badań bez załączonych szczegółowych wyników nie będą uznane za ważną i wiarygodną część dokumentacji.

Istotne dane dotyczące określonego zagadnienia, zaczerpnięte z dostępnych danych naukowych, włącza się do dokumentacji. Odnośne kopie publikowanych artykułów należy załączyć do badań własnych. Rezultaty uzyskane w badaniach własnych porównuje się i analizuje w kontekście danych opublikowanych w dostępnych danych naukowych.

Jeżeli wniosek weterynaryjny dotyczy produktu leczniczego przeznaczonego dla zwierząt, których tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia, we wprowadzeniu do dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa określa się, czy dla substancji czynnej (-ych) zostały w Unii Europejskiej ustalone tymczasowe lub stałe NDSP lub czy została ona włączona do grupy substancji bezpiecznych, niewymagających ustalania NDSP.

Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa uwzględnia:

1) wprowadzenie, określające temat i przedmiot badań, wraz z załączeniem wszystkich istotnych danych naukowych;

2) szczegółowy opis substancji czynnej (-ych) wchodzącej (-ych) w skład produktu będącego przedmiotem wniosku weterynaryjnego, zgodnie ze schematem podanym w Części III A.1;

3) szczegółowy protokół doświadczenia uwzględniający opis metody, aparatury i zastosowanych materiałów, opis zwierząt użytych w badaniu: gatunek, rasa lub szczep, pochodzenie, numer identyfikacyjny, warunki utrzymania i żywienia, podanie, czy zwierzęta użyte w badaniu mają status *Specific Pathogens Free* (SPF); w przypadku braku któregokolwiek z wymaganych testów, w protokole umieszcza się uzasadnienie jego pominięcia;

4) wszystkie uzyskane wyniki, bez względu na to, czy są korzystne, czy niekorzystne dla produktu; oryginalne dane należy przedstawić w odpowiednio szczegółowy sposób, umożliwiający ekspertowi krytyczną ocenę wyników niezależnie od interpretacji prowadzącego badania; oprócz objaśnień w formie opisowej, do wyników mogą być załączone ilustracje lub schematy;

5) statystyczną analizę wyników, jeżeli jest wymagana zgodnie z programem badań, wraz z określeniem zmienności w obrębie wyników;

6) obiektywną analizę uzyskanych wyników oraz wniosków dotyczących bezpieczeństwa substancji czynnej (-ych), jej marginesu bezpieczeństwa dla zwierząt, których użyto w badaniach oraz gatunków docelowych, możliwych działań ubocznych, zgodności z proponowanymi warunkami dopuszczenia do obrotu, poziomu skutecznych dawek oraz wszystkich możliwych niezgodności;

7) szczegółowy opis i wnikliwą analizę wyników badań bezpieczeństwa pozostałości substancji czynnej (-ych) w tkankach i produktach pochodzenia zwierzęcego, w odniesieniu do oceny potencjalnych zagrożeń dla zdrowia ludzi, wynikających z obecności tych pozostałości w żywności; ocena ta opiera się na uznanych, międzynarodowych kryteriach: *No Observed Effect Level* (NOEL), *Safety Factor* (SF), ADI;

8) wnikliwą analizę możliwych zagrożeń dla zdrowia osób przygotowujących lub podających produkt zwierzętom wraz ze wskazaniem środków, które mają na celu zredukowanie tych zagrożeń;

9) wnikliwą analizę zagrożenia dla środowiska naturalnego, jakie może powodować stosowanie produktu w rzeczywistych warunkach, wraz ze wskazaniem odpowiednich środków, które mają na celu zredukowanie tego zagrożenia;

10) podanie wszystkich niezbędnych dla lekarza weterynarii informacji dotyczących przydatności klinicznej badanego produktu, z uwzględnieniem danych o możliwych działaniach niepożądanych oraz objawach zatrucia i sposobie postępowania w przypadku ich wystąpienia u zwierząt, u których zastosowano produkt leczniczy weterynaryjny.

Zagadnienia w dokumentacji przedstawia się zgodnie z podanym niżej schematem:

Część III A.1 — Opis produktu leczniczego weterynaryjnego

Dane dotyczące substancji czynnej; jeżeli w produkcie występuje więcej niż jedna substancja czynna, dane każdej z nich przedstawia się zgodnie z poniższym schematem:

1.1. Nazwa powszechnie stosowana (INN);

1.2. Inne nazwy;

1.3. Klasyfikacja:
- — terapeutyczna,
- — farmakologiczna;

1.4. Stosowane synonimy i skróty;

1.5. Wzór strukturalny;

1.6. Wzór sumaryczny;

1.7. Masa cząsteczkowa;

1.8. Stopień zanieczyszczenia;

1.9. Skład ilościowy i jakościowy zanieczyszczeń;

1.10. Opis własności fizycznych:
- — wygląd,
- — temperatura topnienia,
- — temperatura wrzenia,
- — ciśnienie pary,
- — pH,
- — rozpuszczalność w wodzie — wyrażona w g/l ze wskazaniem temperatury,
- — rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych — wyrażona w g/l ze wskazaniem temperatury,
- — współczynnik rozdziału oktanol:woda,
- — gęstość,
- — wskaźnik refrakcji,
- — rotacja optyczna;

1.11. Dane dotyczące produktu:
- — postać farmaceutyczna,
- — wskazania do stosowania,
- — dawkowanie i sposób stosowania,
- — wielkość cząstek.

Część III A.2 — Badania farmakologiczne

Przedstawia się dane, które są istotne z punktu widzenia oceny bezpieczeństwa produktu, uzyskane we wszystkich badaniach farmakologicznych. Jeżeli jest to konieczne, uwzględnia się także badania zamieszczone w Części IV dokumentacji.

2.1. Farmakodynamika;

2.2. Farmakokinetyka.

Część III A.3 — Badania toksykologiczne

Przedstawia się dane, które są istotne z punktu widzenia oceny bezpieczeństwa produktu, uzyskane we wszystkich badaniach toksykologicznych. W przypadku braku wymaganych badań, należy przedstawić pełne uzasadnienie ich pominięcia.

3.1. Toksyczność po podaniu jednorazowym;

3.2. Toksyczność po podaniu wielokrotnym;

3.3. Badania tolerancji u docelowych gatunków zwierząt.

Przedstawia się dane istotne z punktu widzenia oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego dla człowieka. Jeżeli jest to konieczne, uwzględnia się także badania zamieszczone w Części IV dokumentacji;

3.4. Wpływ na reprodukcję z oznaczaniem wpływu teratogennego.

3.4.1. Badania wpływu na reprodukcję;

3.4.2. Badania embriotoksyczności lub toksycznego wpływu na płód z badaniem teratogenności włącznie;

3.5. Działanie mutagenne;

3.6. Działanie rakotwórcze (jeżeli badanie jest wymagane).

Część III A.4 — Inne badania

Przedstawia się dane istotne dla oceny bezpieczeństwa produktu, uzyskane we wszystkich przeprowadzonych badaniach.

4.1. Badania dotyczące immunotoksyczności, neurotoksyczności, działania uczulającego, działania drażniącego na spojówkę oka i skórę, wpływu na układ endokrynologiczny, wpływu na funkcję wątroby i nerek, wpływu na działanie enzymów i inne, jeżeli są wymagane;

4.2. Obserwacje ze stosowania u ludzi;

4.3. Badania mikrobiologiczne, w szczególności oznaczanie wpływu na mikroflorę przewodu pokarmowego człowieka oraz organizmy wykorzystywane w technologiach produkcji i przetwarzania żywności:

4.3.1. Badania prowadzone u ludzi;

4.3.2. Badania prowadzone u zwierząt;

4.3.3. Badania *in vitro;*

4.4. Badania metabolitów, zanieczyszczeń, innych substancji i postaci.

Część III A.5 — Bezpieczeństwo osoby podającej produkt leczniczy weterynaryjny

W ocenie zagrożeń dla zdrowia i życia osoby podającej produkt leczniczy weterynaryjny zwierzęciu uwzględnia się w szczególności:

5.1. Ocenę toksyczności lub innych szkodliwych cech substancji czynnej (-ych) lub innych składników w szczególności łatwopalność, która uwzględnia:

a) działanie drażniące na skórę,

b) działanie drażniące na spojówkę oka,

c) działanie uczulające na skórę,

d) toksyczność przezskórną, z uwzględnieniem badań wchłaniania *in vitro*,

e) toksyczność wziewną,

f) znane działania niepożądane podobnych produktów.

5.2. Oszacowanie stopnia narażenia osoby podającej produkt lub innych osób mogących mieć z nim kontakt na negatywne skutki działania produktu, w powiązaniu z postacią farmaceutyczną i drogą podania produktu:

a) droga i stopień narażenia na szkodliwy wpływ produktu leczniczego weterynaryjnego, w szczególności wdychanie par, gazów i pyłów z uwzględnieniem informacji dotyczących wielkości cząstek oraz prawdopodobieństwa powstawania pyłów w czasie typowego stosowania produktu; kontakt ze skórą, z uwzględnieniem możliwości rozlania produktu oraz postępowania ze zwierzęciem po podaniu produktu; spożycie, przypadkowe lub celowe; przypadkowe wstrzyknięcie,

b) częstotliwość stosowania oraz ilość (objętość) produktu podawana jednorazowo,

c) wskazanie osoby, która ostatecznie będzie podawała produkt zwierzęciu: lekarz weterynarii, hodowca, właściciel zwierzęcia,

d) do określenia potencjalnego ryzyka dla stosującego może okazać się pomocne przedstawienie prawdopodobnego przebiegu najbardziej niebezpiecznego przypadku.

5.3. Wnioski uwzględniające działania mające na celu ograniczenie zagrożenia dla osób podających produkt zwierzęciu:

a) propozycje zapisów ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności dla osób podających produkt zwierzęciu,

b) określenie właściwej techniki podawania,

c) wskazanie innych działań mających na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia negatywnych skutków podczas podawania produktu, w tym właściwa wielkość opakowań i specjalne zabezpieczenia zamknięcia opakowania,

d) stosowanie odzieży ochronnej,

e) postępowanie w przypadku narażenia na działanie produktu, w tym przypadkowego wstrzyknięcia, połknięcia, z podaniem niezbędnych informacji dla lekarza medycyny,

f) wskazanie dozwolonych limitów narażenia zawodowego *Occupational Exposure Limits* — OELs, jeżeli zostały ustalone,

g) wyszczególnienie informacji, które umożliwią osobie podającej produkt zwierzęciu oszacowanie ryzyka związanego ze stosowaniem produktu, jeżeli dotyczy.

Część III A.6 — Ocena wpływu na środowisko

6.1. Określenie stopnia i rozmiarów narażenia środowiska na działanie produktu leczniczego weterynaryjnego, jego substancji czynnej (-ych) lub metabolitów (I faza).

6.2. Badania dotyczące II fazy, jeżeli są wymagane:

a) losy i rozkład substancji w glebie,

b) losy substancji w środowisku wodnym i powietrzu,

c) wpływ substancji na organizmy wodne,

d) wpływ substancji na inne organizmy, z wyłączeniem gatunków docelowych.

Wnioski

Podmiot odpowiedzialny przedstawia wnioski końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego. Odpowiednie fragmen-

ty opatruje się nagłówkami prezentującymi tematykę podsumowywanych zagadnień, a w szczególności: bezpieczeństwo osoby podającej produkt zwierzęciu, bezpieczeństwo dla środowiska, bezpieczeństwo konsumenta żywności pochodzenia zwierzęcego.

Jeżeli jest to konieczne, załącza się komentarz na temat ekspertyz przeprowadzonych przez inne właściwe instytucje międzynarodowe.

Jeżeli dla substancji czynnej (-ych) zostały ustalone stałe lub tymczasowe wartości NDSP w Unii Europejskiej lub substancja została włączona do grupy substancji niewymagających ustalania NDSP, należy określić jej aktualny status oraz odwołać się do raportu podsumowującego (*summary report*), jeżeli został opublikowany.

Część III B — Dokumentacja dotycząca pozostałości

Dokumentację dotyczącą pozostałości przygotowuje się w osobnych, oznakowanych tomach. W pierwszym tomie zamieszcza się ogólny spis treści określający umiejscowienie (numer tomu i numer strony), załączonych dokumentów. Poszczególne tomy rozpoczynają się spisem treści dokumentów w nich zawartych.

Dokumenty opatruje się datą i podpisem ekspertów, podaje się pełne nazwy jednostek, w których prowadzono badania. Streszczenia badań bez załączonych szczegółowych wyników nie będą uznane za ważną i wiarygodną część dokumentacji.

Istotne dane dotyczące określonego zagadnienia, zaczerpnięte z dostępnych danych naukowych, włącza się do dokumentacji. Odnośne kopie publikowanych artykułów należy załączyć do badań własnych. Rezultaty uzyskane w badaniach własnych porównuje się i analizuje w kontekście danych opublikowanych w dostępnych danych naukowych.

Na wstępie dokumentacji dotyczącej pozostałości określa się precyzyjnie, czy dla substancji czynnej (-ych) produktu zostały ustalone w Unii Europejskiej tymczasowe lub stałe wartości NDSP lub czy została ona włączona do grupy substancji bezpiecznych, niewymagających ich ustalania.

Dokumentacja uwzględnia:

a) wprowadzenie, określające przedmiot badań, wraz z załączeniem wszystkich istotnych danych naukowych,

b) szczegółowy opis produktu będącego przedmiotem wniosku weterynaryjnego: skład, czystość lub zanieczyszczenia, oznakowanie serii, odniesienie do produktu końcowego, aktywność właściwą i czystość radiochemiczną substancji znakowanych z podaniem położenia atomów znacznikowych w cząsteczce,

c) szczegółowy protokół doświadczenia uwzględniający opis metody, aparatury i materiałów zastosowanych w badaniu, opis zwierząt użytych w badaniu: gatunek, rasa lub szczep, pochodzenie, numer identyfikacyjny, warunki utrzymania i żywienia; w przypadku braku któregokolwiek z wymaganych testów, w protokole zamieszcza się pełne uzasadnienie jego pominięcia,

d) wszystkie uzyskane wyniki, bez względu na to, czy są korzystne, czy niekorzystne dla produktu; oryginalne dane należy przedstawić w odpowiednio szczegółowy sposób, umożliwiający oceniającemu krytyczną ocenę wyników niezależnie od interpretacji prowadzącego badania; oprócz objaśnień w formie opisowej, do wyników mogą być załączone ilustracje/schematy,

e) statystyczną analizę wyników, jeżeli jest wymagana, zgodnie z programem badań z określeniem zmienności w obrębie wyników,

f) obiektywną analizę uzyskanych wyników badań wraz z podaniem ustalonych lub proponowanych wartości NDSP dla substancji czynnej produktu, ze wskazaniem markera pozostałości oraz tkanek docelowych i propozycją okresów karencji zapewniających, że poziom pozostałości w tkankach i produktach pochodzenia zwierzęcego nie przekroczy wartości NDSP.

Kolejność zagadnień w dokumentacji powinna być przedstawiona zgodnie z podanym niżej schematem:

Część III B.1 — Opis produktu leczniczego weterynaryjnego

W opisie substancji czynnej i produktu należy posłużyć się schematem podanym w Części III A.1.

Dodatkowo należy podać następujące informacje:

1.1. Postać farmaceutyczną zastosowaną w badaniach pozostałości w odniesieniu do postaci produktu końcowego;

1.2. W przypadku badań z wykorzystaniem radioaktywnych substancji znacznikowych, należy określić charakter i położenie substancji znacznikowej w cząsteczce oraz aktywność i czystość radiochemiczną substancji znakowanych.

Część III B.2 — Badania pozostałości

2.1. Farmakokinetyka (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie u docelowych gatunków zwierząt, po podaniu drogą zgodną ze wskazaniami);

2.2. Eliminacja pozostałości;

2.3. NDSP;

2.4. Okres karencji (wyznaczony, jeżeli jest to możliwe, na podstawie metod statystycznych zalecanych przez *Committee of Veterinary Medicinal Products* (CVMP).

Część III B.3 — Metoda(-y) analityczna(-e)

3.1. Opis metody (należy podać w ogólnie przyjętym schemacie, np. format ISO 78/2);

3.2. Walidacja metody

3.2.1. Specyficzność;

3.2.2. Dokładność łącznie z określeniem czułości;

3.2.3. Precyzja;

3.2.4. Granica wykrywalności;

3.2.5. Granica oznaczalności;

3.2.6. Praktyczność i łatwość zastosowania w normalnych warunkach laboratoryjnych;

3.2.7. Podatność na zakłócenia;

3.2.8. Termin ważności (jeżeli próbki są przechowywane przed skierowaniem do badania).

Wnioski

Podmiot odpowiedzialny występujący z wnioskiem weterynaryjnym, oprócz raportu eksperta, przedstawia własny pogląd oraz wnioski na temat wyników badań pozostałości oraz propozycję okresu karencji.

CZĘŚĆ IV — DOKUMENTACJA PRZEDKLINICZNA I KLINICZNA

Rozbudowana, złożona dokumentacja kliniczna wymaga załączenia na początku 1 tomu streszczenia dokumentacji w formie opisowej. Jeżeli dokumentacja taka liczy kilka/kilkanaście tomów, wówczas dodatkowo na początku każdego tomu należy załączyć 1—2-stronicowe streszczenie danych w nim zawartych oraz spis treści. Krótkie streszczenia mogą być podstawą do przygotowania ogólnego streszczenia całości danych zawartych w dokumentacji dotyczącej skuteczności.

Dla większej przejrzystości dokumentacji opisowe streszczenia poprzedza się tabelarycznymi zestawieniami przeprowadzonych badań klinicznych, w których należy podać informacje na temat rodzaju przeprowadzonych badań, takich jak w szczególności: biorównoważność, biodostępność, badania mające na celu ustalenie dawki, badania mające na celu potwierdzenie prawidłowości wyboru dawki, badania laboratoryjne, badania terenowe, liczbę przeprowadzonych badań danego rodzaju oraz liczbę uczestniczących w nich zwierząt.

Dokumentacja badań przedklinicznych i klinicznych uwzględnia:

a) wprowadzenie określające przedmiot badań, wraz z załączeniem wszystkich istotnych danych naukowych,

b) wszystkie badania przedkliniczne i kliniczne przedstawione w szczegółowy sposób, umożliwiający ich obiektywną ocenę,

c) wyniki uzyskane we wszystkich badaniach, bez względu na to, czy są one korzystne czy niekorzystne.

Część IV. I — Dokumentacja przedkliniczna

Dokumentacja dotycząca badań przedklinicznych zawiera dodatkowo:

a) streszczenie badań,

b) szczegółowy protokół doświadczenia uwzględniający opis metody, aparatury i materiałów zastosowanych w badaniu, opis zwierząt użytych w badaniu: gatunek, rasa lub szczep, masa ciała, płeć, oznakowanie, dawka, droga podania i sposób stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego,

c) statystyczną analizę wyników, jeżeli jest wymagana,

d) obiektywną analizę uzyskanych wyników wraz z wnioskami dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności badanego produktu.

Część IV. I. A. 1 — Farmakodynamika

Wszystkie najważniejsze dane streszcza się w formie pisemnej lub tabelarycznej.

Należy przedstawić szczegółowe dane na temat:

a) działania farmakodynamicznego w kontekście oczekiwanego działania leczniczego, z uwzględnieniem informacji na temat ustalenia optymalnej dawki oraz warunków stosowania produktu,

b) innych efektów farmakodynamicznych niezwiązanych z działaniem leczniczym, co dotyczy szczególnie produktów przeciwpasożytniczych; w tym przypadku należy mieć na uwadze, że efekty farmakodynamiczne mogą dotyczyć zarówno pasożyta, jak i żywiciela,

c) oddziaływania na narządy i funkcje fizjologiczne organizmu, z określeniem zależności pomiędzy wystąpieniem i nasileniem działań niepożądanych a wielkością zastosowanych dawek,

d) streszczenia wyników z podaniem zastosowanej metody badań dotyczących ustalania dawki poprzez stopniowe jej zwiększanie; jeżeli badania takie nie były przeprowadzone, należy przedstawić szczegółowe uzasadnienie wyboru proponowanego dawkowania; w przypadku gdy dawkowanie oparte zostało na danych naukowych, należy precyzyjnie określić, w którym miejscu dokumentacji odnośne dane zostały załączone, oraz podać zasadność odwoływania się do tych danych.

Część IV. I. A. 2 — Farmakokinetyka

Streszczenie tej części dokumentacji zawiera opis podstawowego profilu farmakokinetycznego oraz parametrów farmakokinetycznych w odniesieniu do substancji czynnej (-ych) oraz aktywnych metabolitów, jeżeli to konieczne; w szczególności uwzględnia:

a) szybkość i stopień wchłaniania,

b) dystrybucję, z uwzględnieniem wiązania z białkami krwi,

c) metabolizm, z uwzględnieniem tworzenia aktywnych i nieaktywnych metabolitów,

d) wydalanie substancji czynnej w formie niezmienionej lub metabolitów.

Należy określić parametry odnoszące się do szybkości oraz dróg eliminacji, jak również określić istotne,

z klinicznego punktu widzenia, cechy takie jak: przenikanie do płynów ustrojowych, akumulacja w tkankach docelowych, rola metabolitów wywierających działanie lecznicze. Należy także podać, z klinicznego punktu widzenia, znaczenie wchłaniania produktu do krążenia ogólnego w kontekście możliwości wystąpienia działań niepożądanych.

Wyniki farmakokinetycznych badań biodostępności lub biorównoważności [C_{max} (maksymalne stężenie w surowicy krwi), T_{max} (czas, po jakim osiągane jest maksymalne stężenie substancji w surowicy krwi), AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia produktu leczniczego od czasu)] streszcza się, a odnośne dane przedstawia się w tabelach i w formie wykresów. Podsumowanie i wnioski przygotowuje się na podstawie odpowiednich metod statystycznych z uwzględnieniem wyników testów uwalniania, jeżeli sytuacja tego wymaga.

Jeżeli pomiędzy substancją czynną produktu leczniczego a innymi produktami leczniczymi zachodzą farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne interakcje lub gdy istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia takich oddziaływań, należy przedstawić szczegółowy opis, a także określić ich znaczenie z klinicznego punktu widzenia. Należy także zaproponować sposób zapisu wszelkich sformułowań odnoszących się do interakcji w proponowanej ChPL.

W przypadku gdy dane farmakokinetyczne są dodatkowo poparte informacjami zawartymi w danych naukowych, należy precyzyjnie określić, w którym miejscu dokumentacji znajdują się odnośne dane, oraz podać zasadność odwoływania się do tych danych.

Część IV. I. B — Badania tolerancji u docelowych gatunków zwierząt

Należy przedstawić streszczenie zastosowanych metod oraz wyników badań tolerancji u docelowych gatunków zwierząt, ze szczególnym uwzględnieniem liczby zwierząt uczestniczących w badaniu, czasu trwania badania, warunków, w jakich badania były prowadzone, zastosowanych dawek produktu leczniczego weterynaryjnego oraz metod badania. Należy dokonać oceny wszystkich działań niepożądanych, ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju i stopnia nasilenia oraz częstotliwości ich występowania. Należy przedstawić krótką dyskusję dotyczącą stosunku korzyść: ryzyko dla produktu leczniczego weterynaryjnego. Należy przedstawić i podsumować wszystkie propozycje zapisów w ChPL, odnoszące się do działań niepożądanych, przeciwwskazań, interakcji oraz ostrzeżeń specjalnych dotyczących stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego.

W podsumowaniu wyników badań tolerancji właściwe i pomocne mogą być odniesienia do innych przeprowadzonych badań, w szczególności badań mających na celu potwierdzenie dawki czy badań terenowych. W przypadku gdy badania tolerancji są dodatkowo udokumentowane informacjami zawartymi w danych naukowych, należy precyzyjnie określić, w której części dokumentacji znajdują się odnośne dane, oraz podać zasadność odwoływania się do tych danych.

Część IV. I. C — Oporność

Należy przedstawić streszczenie danych na temat oporności drobnoustrojów lub pasożytów w stosunku do substancji czynnej (-ych) (mechanizmy jej powstawania w odniesieniu do szybkości narastania oraz jej geograficznego rozprzestrzenienia). Pożądane jest także przeprowadzenie analizy wpływu powyższych czynników na skuteczność produktu leczniczego weterynaryjnego.

Należy przedstawić propozycję wszystkich zaleceń dotyczących stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego, które powinny znaleźć się w ChPL, a mają na celu ograniczenie rozwoju oporności. Jeżeli nie istnieją dowody świadczące o występowaniu oporności, właściwym i pomocnym jest przeanalizowanie najbardziej prawdopodobnych mechanizmów jej ewentualnego powstawania.

W przypadku gdy wnioski na temat braku oporności zostały sformułowane na podstawie danych naukowych, należy określić, czy specjalnie w tym celu został przeprowadzony szczegółowy przegląd dostępnych danych, czy też brak danych o występowaniu oporności został zinterpretowany jako dowód jej nieistnienia.

Część IV. II — Dokumentacja kliniczna

Streszczenia wyników badań klinicznych wraz z uzasadnieniem wyboru dawki powinny dawać jasny obraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u docelowych gatunków zwierząt.

Należy załączyć tabelaryczne zestawienia wszystkich przeprowadzonych badań klinicznych. W tabelach należy zamieścić charakterystykę przeprowadzonych badań, uwzględniającą następujące dane: tytuł badań, kraj, w którym zostały przeprowadzone, plan badań, liczbę zwierząt uczestniczących w badaniu, dawkowanie i drogę podania, czas trwania leczenia, określenie produktu referencyjnego w przypadkach, których dotyczy, kryteria oceny, wyniki.

W pierwszej kolejności należy zamieścić dane uzyskane w przebiegu badań kontrolowanych, a następnie podać badania niekontrolowane.

Najważniejsze badania streszcza się osobno (prezentacja danych w formie tabelarycznej). Dodatkowo należy wyszczególnić badania, w przebiegu których uzyskano przekonujące dowody świadczące o skuteczności badanego produktu, a także potwierdzające prawidłowość zastosowanego dawkowania.

Streszczenia badań przygotowane jako połączenie formy opisowej i tabelarycznej powinny w jasny, zrozumiały sposób odzwierciedlać protokół badań, ze szczególnym uwzględnieniem następujących danych: celu badania, planu badania, charakterystyki uczestniczących w badaniu zwierząt, rodzaju i czasu trwania zastosowanego leczenia, kryteriów oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz analizy statystycznej wyników. Wszelkie odstępstwa od protokołu w przebiegu badania należy opisać. Szczegółowo opisuje się liczbę zwierząt uczestniczących w badaniu, porównywalność grup zwierząt, liczbę zwierząt wycofanych z badania — podając przyczyny ich wycofania, ilość obserwacji uży-

tych do przeprowadzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Należy określić także inne czynniki wpływające na przebieg badania terenowego, takie jak: rozmieszczenie geograficzne, warunki klimatyczne, warunki utrzymania i hodowli, aktywność ruchową poszczególnych grup zwierząt.

W dokumentacji zamieszcza się wszystkie badania, wraz z odpowiednimi objaśnieniami, w których uzyskano pozytywne wyniki, jak również te zakończone rezultatami negatywnymi. Należy przedstawić wyniki wszystkich parametrów, na podstawie których oceniana była skuteczność wraz z ich analizą statystyczną. Należy podać liczbę i udział procentowy zwierząt wycofanych z powodu braku skuteczności podawanego preparatu, jak również liczbę zwierząt wycofanych z innych przyczyn. Należy przedstawić dyskusję na temat uzyskanych wyników, jak również odnieść się do możliwości zafałszowania wyników poprzez wpływ czynników nieobiektywnych. Wyniki oceny skuteczności przedstawia się w odniesieniu do zastosowanych dawek, należy także określić zależność pomiędzy zastosowanym dawkowaniem a skutecznością dla każdego wskazania, jeżeli dotyczy.

Należy przedstawić komentarz na temat kontroli jakości przeprowadzonych badań, prawidłowości wyboru postaci farmaceutycznej, zgodności prowadzenia badań z zasadami GCP.

W przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych przeznaczonych do długotrwałego stosowania, należy uzasadnić konieczność utrzymania długoterminowej skuteczności preparatu i opracować długoterminowy schemat dawkowania, w kontekście prawdopodobieństwa narastania oporności, jeżeli dotyczy.

ROZDZIAŁ 2

SPOSÓB PRZEDSTAWIANIA DOKUMENTACJI W PRZYPADKU PRODUKTÓW LECZNICZYCH WETERYNARYJNYCH IMMUNOLOGICZNYCH

Dokumentacja stanowiąca uzasadnienie wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego składa się z pięciu części:

CZĘŚĆ I — STRESZCZENIE DOKUMENTACJI

CZĘŚĆ II — DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO IMMUNOLOGICZNEGO

CZĘŚĆ III — DOKUMENTACJA TOKSYKOLOGICZNA I FARMAKOLOGICZNA, W TYM POZOSTAŁOŚCI I EKOTOKSYCZNOŚCI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO IMMUNOLOGICZNEGO

CZĘŚĆ IV — DOKUMENTACJA PRZEDKLINICZNA I KLINICZNA

CZĘŚĆ V — OGÓLNE WNIOSKI

Kolejność oraz sposób numeracji prezentowanych zagadnień powinny odpowiadać niżej przedstawionemu schematowi. W dalszej części załącznika podano zakres oraz szczegółowy sposób przedstawiania danych.

Część I — Streszczenie dokumentacji

- Część I A — Wniosek weterynaryjny
- Część I B — Dokumenty uzupełniające załączone do wniosku weterynaryjnego zgodnie z wykazem zawartym w formularzu tego wniosku
- Część I C — Raporty eksperta
  - Część I C. 1 — Raport eksperta na temat dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej produktu leczniczego weterynaryjnego
  - Część I C. 2 — Raport eksperta na temat dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej, w tym pozostałości i ekotoksyczności produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego
  - Część I C. 3 — Raport eksperta na temat dokumentacji przedklinicznej i klinicznej produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

Część II — Dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

- Część II A — Skład produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego i proponowany sposób opakowania
- Część II B — Opis metody wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego
- Część II C — Kontrola surowców użytych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego
- Część II D — Badania kontrolne produktów pośrednich
- Część II E — Badania kontrolne produktu końcowego
- Część II F — Badania trwałości
- Część II G i H — Dane dotyczące oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych zawierających GMO lub składających się z GMO

Część III — Dokumentacja toksykologiczna i farmakologiczna, w tym pozostałości i ekotoksyczności produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

Część IV — Dokumentacja przedkliniczna i kliniczna

Część V — Ogólne wnioski

CZĘŚĆ I — STRESZCZENIE DOKUMENTACJI

Część I A — Wniosek weterynaryjny

Część I B — Dokumenty uzupełniające załączone do wniosku weterynaryjnego zgodnie z wykazem zawartym w formularzu tego wniosku

Część I C — Raporty ekspertów

Zamieszczone w Części I C raporty ekspertów powinny uwzględniać skrócony profil produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego, w którym określa się:

1) rodzaj wniosku weterynaryjnego:
   a) nową substancję czynną,
   b) odpowiednik gotowego oryginalnego produktu,
   c) nową kombinację znanych substancji czynnych,
   d) nową metodę wytwarzania;
2) nazwę produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego wraz z nazwą międzynarodową substancji czynnej;
3) postać farmaceutyczną wraz z drogą podania, mocą i rodzajem opakowań, w jakich produkt będzie dostępny na rynku;
4) wskazania do stosowania, z uwzględnieniem docelowych gatunków zwierząt;
5) ostrzeżenia i środki ostrożności w odniesieniu do docelowych gatunków zwierząt, innych gatunków zwierząt oraz osób podających produkt zwierzętom;
6) informację na temat dopuszczenia do obrotu produktu w innych krajach oraz środki przedsięwzięte jako wynik prowadzenia monitorowania działań niepożądanych;
7) krytyczną ocenę dokumentacji;
8) opinię eksperta uzasadniającą stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego zgodnie z proponowanymi wskazaniami, zalecanym dawkowaniem i sposobem stosowania;
9) streszczenie wszystkich najważniejszych danych;
10) podpis eksperta oraz datę i miejsce sporządzenia raportu;
11) imię i nazwisko eksperta, informację o jego wykształceniu, odbytych szkoleniach, doświadczeniu zawodowym oraz zależności między ekspertem a podmiotem odpowiedzialnym, występującym z wnioskiem weterynaryjnym;
12) ocenę proponowanych zapisów i sformułowań zawartych w ChPL, biorąc pod uwagę dane przedstawione w dokumentacji.

I C.1 — Raport eksperta na temat dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej produktu leczniczego weterynaryjnego

W części dokumentacji odnoszącej się do jakości produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych, w tym produktów zawierających lub składających się z GMO, należy przedstawić nie większe niż 30-stronicowe streszczenie danych zawartych w dokumentacji w formie opisowej. Należy przedstawić odniesienia do Części II oraz innych odpowiednich części dokumentacji. Do raportu eksperta należy załączyć w formie tabelarycznej streszczenie danych zawartych w ocenianej dokumentacji.

Ekspert przygotowujący raport w zakresie dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej dokonuje krytycznej oceny danych zawartych w dokumentacji.

Raport zawiera opis:

1) składu produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego z przedstawieniem różnic w składzie produktu użytego w badaniach skuteczności i bezpieczeństwa, w porównaniu ze składem produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego, który jest przeznaczony do obrotu, z uwzględnieniem specyfikacji dla substancji czynnych, adiuwantu lub użytego rozpuszczalnika, obowiązujących od momentu zwolnienia serii do końca okresu trwałości;
2) ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym weterynaryjnym immunologicznym z przedstawieniem uzasadnienia wyboru użytych szczepów w odniesieniu do istniejącej sytuacji epizootycznej oraz uzasadnienia użytych metod i trwałości otrzymanych zmian w odniesieniu do GMO; uzasadnienie wyboru i ilości użytego adiuwantu, stabilizatora, rozpuszczalnika;
3) metody wytwarzania wraz z uzasadnieniem, czy wybrana metoda oraz kontrole prowadzone w trakcie procesu wytwarzania gwarantują otrzymanie serii produktu o żądanej jakości;
4) walidacji procesu z podaniem oceny, czy przedstawione dane zapewniają właściwą jakość produktu;
5) kontroli substancji czynnych wymienionych w farmakopei wraz z oceną wszelkich odstępstw od danych zawartych w farmakopei;
6) kontroli substancji czynnych niewymienionych w farmakopei oraz uzasadnienie wyboru biologicznych materiałów użytych do produkcji oraz sposobu ich wytwarzania, z uwzględnieniem opisu tkanek, gatunków, kraju pochodzenia, metod kontroli i działań podjętych w celu zapewnienia braku zanieczyszczeń w produkcie;
7) substancji pomocniczych wraz z uzasadnieniem proponowanej specyfikacji oraz pełne dane dla nowych substancji pomocniczych z odniesieniem do danych zawartych w raporcie eksperta dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu;
8) materiału, z którego wykonane jest opakowanie bezpośrednie, oraz wyników badań potwierdzających zasadność wyboru użytego materiału w kontekście proponowanych warunków przechowywania i sposobu stosowania produktu;
9) kontroli produktów pośrednich;
10) kontroli produktu końcowego z uzasadnieniem proponowanej specyfikacji oraz metod kontroli;
11) trwałości substancji czynnych, z uwzględnieniem zmian w trwałości użytego antygenu w odniesieniu

do odpowiednich warunków przechowywania oraz czasu przechowywania przed ponownym badaniem zgodności ze specyfikacją;

12) trwałości produktu końcowego wraz z oceną wyników badań trwałości i analizą danych, metod określania okresu trwałości wraz z uzasadnieniem proponowanych warunków przechowywania;

13) odniesień do źródeł innych niż oceniana dokumentacja;

14) zależności między ekspertem a podmiotem odpowiedzialnym, występującym z wnioskiem weterynaryjnym, imię i nazwisko eksperta, informacje o jego wykształceniu, odbytych szkoleniach oraz doświadczeniu zawodowym.

I C.2 — Raport eksperta na temat dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej, w tym pozostałości i ekotoksyczności produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

W części dokumentacji odnoszącej się do bezpieczeństwa i pozostałości produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych, w tym produktów zawierających lub składających się z GMO, należy przedstawić nie większe niż 30-stronicowe streszczenie danych zawartych w dokumentacji w formie opisowej. Należy przedstawić odniesienia do Części II oraz innych odpowiednich części dokumentacji. Do raportu eksperta należy załączyć w formie tabelarycznej streszczenie danych zawartych w ocenianej dokumentacji.

Ekspert przygotowujący raport w zakresie dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa i pozostałości dokonuje krytycznej oceny danych zawartych w dokumentacji.

Raport zawiera:

1) ocenę prawidłowości przedstawionych danych w odniesieniu do omawianego produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego;

2) ocenę kompletności danych z zakresu bezpieczeństwa dla każdego z docelowych gatunków zwierząt;

3) potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego u docelowych gatunków zwierząt;

4) ocenę bezpieczeństwa produktu dla osób stosujących produkt leczniczy weterynaryjny immunologiczny u zwierząt, innych niż docelowe gatunki zwierząt oraz dla środowiska;

5) ocenę proponowanych ostrzeżeń zawartych w ChPL i w danych naukowych w świetle otrzymanych wyników.

I C.3 — Raport eksperta na temat dokumentacji przedklinicznej i klinicznej produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

W części dokumentacji odnoszącej się do skuteczności produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych, w tym produktów zawierających lub składających się z GMO, należy przedstawić, w formie opisowej, nie większe niż 30-stronicowe streszczenie danych zawartych w dokumentacji. Należy przedstawić odniesienia do Części II oraz innych odpowiednich części dokumentacji. Do raportu eksperta należy załączyć w formie tabelarycznej streszczenie danych zawartych w ocenianej dokumentacji.

Ekspert przygotowujący raport w zakresie dokumentacji dotyczącej skuteczności dokonuje krytycznej oceny dokumentacji.

Raport zawiera:

1) ocenę prawidłowości przedstawionych danych;

2) ocenę kompletności danych z zakresu skuteczności dla proponowanej dawki i drogi podania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego;

3) uzasadnienie przedstawionych danych w odniesieniu do proponowanych wskazań;

4) uzasadnienie przedstawionych w dokumentacji danych w kontekście rodzaju, zakresu i czasu trwania odpowiedzi immunologicznej.

CZĘŚĆ II — DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO IMMUNOLOGICZNEGO

Wszystkie procedury analityczne należy opisać szczegółowo, w sposób umożliwiający powtórzenie badań.

Wszystkie badania muszą być zwalidowane, a wyniki walidacji załączone.

Część II A — Skład produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego i proponowany sposób opakowania

1. Skład produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

Nazwa substancji	Ilość[1]/jednostkę dawkowania, lub objętości	Funkcja	Odniesienie do wymagań jakościowych
Substancja (-e) czynna (-e)			
Składniki adiuwantu			
Substancje pomocnicze			
Substancje pomocnicze wchodzące w skład postaci farmaceutycznej			

[1] W odniesieniu do substancji czynnych: ilość organizmów, zawartość specyficznych białek, jednostki masy, jednostki międzynarodowe, jednostki aktywności biologicznej; dla substancji pomocniczych i adiuwantów: jednostki masy lub objętości.

2. Pojemnik (krótki opis).

W opisie opakowania bezpośredniego podaje się materiał opakowania, skład jakościowy, system zamknięcia, sposób otwierania, szczegóły dotyczące sterylizacji składników opakowania. W dokumentacji przedstawia się odniesienia do stosownych wymagań farmakopealnych oraz załącza się dostępne certyfikaty i specyfikacje.

3. Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym weterynaryjnym immunologicznym.

Przedstawia się uzasadnienie wyboru składu, składników i opakowania bezpośredniego, poparte danymi z ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym weterynaryjnym immunologicznym. Przedstawia się uzasadnienie dla możliwych nadmiarów oraz wykazuje się skuteczność każdego z systemów konserwujących.

4. Skład serii produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego użytej do badań klinicznych.

Część II B — Opis metody wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

1. Przedstawia się schemat blokowy procesu wytwarzania, z uwzględnieniem wszystkich etapów. Przedstawia się wielkość typowej serii produkcyjnej.

2. Przedstawia się dokładny opis każdego etapu w schemacie blokowym.

W przypadku procesu mieszania szczegóły dotyczące ilości wszystkich użytych substancji przedstawia się w formie tabelarycznej, tak jak w Części II A 1, jeżeli to możliwe.

3. Przedstawia się wyniki walidacji procesu wytwarzania.

Część II C — Kontrola surowców użytych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

Przedstawia się wyniki badań serii w formie załącznika do niniejszej części dokumentacji.

1. Materiały wyjściowe wymienione w farmakopei

1.1. Tytuł stosownej monografii farmakopealnej.

Przedstawia się zgodność wytwarzania materiałów wyjściowych z wymaganiami odnośnej farmakopei;

1.2. Nazwa, kod identyfikacyjny jednoznacznie wskazujące materiał wyjściowy.

2. Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei

2.1. Biologiczne materiały wyjściowe

2.1.1. Nazwa, kod identyfikacyjny jednoznacznie wskazujące materiał wyjściowy;

2.1.2. Opis zawierający następujące elementy:

a) pochodzenie i historię wszystkich użytych materiałów wyjściowych,

b) historię pasaży wszystkich użytych materiałów posiewowych,

c) przygotowanie i opis puli szczepu wyjściowego,

d) kontrolę i badania wykonane na puli szczepu wyjściowego,

e) przygotowanie i opis szczepu produkcyjnego danej serii szczepionki,

f) kontrolę i badania wykonane na szczepie produkcyjnym danej serii szczepionki,

g) warunki przechowywania szczepu wyjściowego oraz szczepu produkcyjnego danej serii szczepionki;

2.1.3. Funkcja materiału wyjściowego;

2.1.4. Identyfikacja i cechy materiału wyjściowego;

2.1.5. Proces wytwarzania wraz z opisem kontroli w trakcie procesu oraz walidacji procesu:

a) wzmacnianie/hodowla,

b) oczyszczanie,

c) inaktywacja;

2.1.6. Szczepionki produkowane na drodze inżynierii genetycznej przy użyciu technologii rekombinacji DNA:

a) materiały wyjściowe:

— użyty gen: nazwa, pochodzenie, sposób izolacji, sekwencja,

— opis wyjściowego(-ych) szczepu(-ów) lub linii komórkowej (-ych): nazwa, pochodzenie, historia, identyfikacja, cechy, potencjalne zanieczyszczenia mikrobiologiczne lub wirusowe,

b) przygotowanie szczepu produkcyjnego lub linii komórkowej:

— budowa wektora ekspresyjnego: nazwa, pochodzenie, funkcja replikonu, promotor, elementy wzmacniające i regulujące, geny używane do selekcji, inne otwarte ramki odczytu, sposób wprowadzania do szczepu produkcyjnego,

— istotne dane dotyczące fuzji i klonowania,

c) opis powstałego szczepu produkcyjnego lub linii komórkowej:

— biologiczne właściwości różnych elementów stwierdzonych w końcowej strukturze i szczegóły dotyczące genów podlegających ekspresji; występowanie wektora w komórkach, zintegrowany lub pozachromosomowy; ilość kopii,

— wykazanie, że budowa jest identyczna z oczekiwaną,

d) ekspresja konstytutywna lub kontrolowana,

e) trwałość genetyczna, w trakcie przechowywania banku komórek i w trakcie produkcji:

— trwałość konstrukcji,

— trwałość segregacji,

— trwałość przed i po maksymalnym poziomie pasażu używanego dla pełnej produkcji; tam gdzie stosuje się linie ciągłe prowadzone stale, należy przedstawić trwałość genetyczną w tych warunkach;

2.2. Inne niż biologiczne materiały wyjściowe

2.2.1 Nazwa materiału wyjściowego:

a) nazwa handlowa,

b) nazwa powszechnie stosowana (INN);

2.2.2 Opis i funkcja materiału wyjściowego;

2.2.3. Metody identyfikacji;

2.2.4. Czystość;

2.2.5. Okres trwałości;

2.2.6. Kontrola i badania przeprowadzane na materiałach wyjściowych;

2.3. Przygotowywanie podłoża we własnym zakresie

2.3.1. Materiały wyjściowe do przygotowywania podłoża;

2.3.2. Skład ilościowy podłoża;

2.3.3. Metody przygotowania, włączając procedury sterylizacji i metody ich walidacji;

2.3.4. Kontrole i badania przeprowadzone na podłożach przygotowanych we własnym zakresie.

Część II D — Badania kontrolne produktów pośrednich

Jeżeli używane są kody w związku z GMP, należy w tej części dokumentacji używać takich samych kodów.

Przygotowując dokumentację dotyczącą kontroli w trakcie procesu produkcji, przedstawia się następujące informacje:

1) schemat blokowy procesu wytwarzania z zaznaczeniem i identyfikacją kodu etapów produkcji, na których przeprowadzane są badania kontrolne produktów pośrednich;

2) etap kontroli:

2.1. Tytuł i kod przeprowadzanych badań;

2.2. Czas i częstotliwość przeprowadzania badań;

2.3. Funkcja badań;

2.4. Krótki opis badań.

Szczegółowy opis wykonywanych badań wraz z wynikami walidacji przedstawia się w załączniku do niniejszej części dokumentacji;

2.5. Przedziały ufności dla wyników badań;

3) wyniki badań 3 kolejnych serii.

Część II E — Badania kontrolne produktu końcowego

1. Specyfikacje i badania kontrolne:

1.1. Tytuł i kod przeprowadzanych badań;

1.2. Czas i częstotliwość przeprowadzania badań;

1.3. Funkcja badań;

1.4. Krótki opis badań.

Szczegółowy opis wykonywanych badań wraz z wynikami walidacji należy przedstawić w załączniku do niniejszej części dokumentacji;

1.5. Przedziały ufności dla wyników badań.

2. Wyniki badań 3 kolejnych serii.

Część II F — Badania trwałości

1. Trwałość produktu końcowego:

1.1. Warunki przechowywania i okres trwałości;

1.2. Informacje o co najmniej 3 seriach produktu immunologicznego:

1.2.1. Przeprowadzane badania;

1.2.2. Krótki opis badań.

Szczegółowy opis wykonywanych badań wraz z wynikami walidacji należy przedstawić w załączniku do niniejszej części dokumentacji;

1.2.3. Tabelaryczne zestawienie wyników z podaniem numeru serii produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego, daty produkcji, daty badań wraz z uzasadnieniem dla proponowanego okresu ważności.

2. Trwałość produktu po rekonstytucji.

2.1. Tabelaryczne zestawienie wyników przedstawiające okres ważności i odpowiadające mu warunki przechowywania;

2.2. Dane dotyczące co najmniej 3 serii produktu immunologicznego:

2.2.1. Przeprowadzane badania;

2.2.2. Krótki opis badań.

Szczegółowy opis wykonywanych badań wraz z wynikami walidacji należy przedstawić w załączniku do niniejszej części dokumentacji;

2.2.3. Tabelaryczne zestawienie wyników (numer serii produktu leczniczego wetery-

naryjnego immunologicznego, data produkcji, data badania).

2.3. Uzasadnienie proponowanego okresu ważności.

Część II G i H — Dane dotyczące oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych zawierających GMO lub składających się z GMO

CZĘŚĆ III — DOKUMENTACJA TOKSYKOLOGICZNA I FARMAKOLOGICZNA, W TYM POZOSTAŁOŚCI I EKOTOKSYCZNOŚCI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO IMMUNOLOGICZNEGO

W niniejszej części dokumentacji należy przedstawić następujące dane:

1. Wstęp

1.1. Opis przedmiotu badań;

1.2. Rodzaj badań;

1.3. Świadectwa GLP przedstawione w formie załącznika do niniejszej części dokumentacji.

2. Badania laboratoryjne

2.1. Tytuł badań;

2.2. Cel badań;

2.3. Odniesienie do stosownej monografii farmakopealnej;

2.4. Nazwisko osoby lub nazwę jednostki odpowiedzialnej za przeprowadzanie badań;

2.5. Data rozpoczęcia i zakończenia badań;

2.6. Streszczenie;

2.7. Materiał i metody.

Należy przedstawić szczegółowy protokół badań z opisem metod, aparatury, użytych materiałów, danych takich jak: gatunek, rasa lub linia zwierząt, kategorie zwierząt, pochodzenie zwierząt, ich identyfikacja i ilość, warunki, w jakich były przetrzymywane i żywione (wskazując, czy były wolne od określonych patogenów lub przeciwciał, rodzaj i ilość dodatków paszowych), dawka produktu, droga podania produktu, schemat podawania i data podania produktu, opis zastosowanych metod statystycznych;

2.8. Wyniki badań.

Wszystkie uzyskane ogólne i indywidualne obserwacje i wyniki (średnia i odchylenie standardowe), niezależnie od tego, czy są to wyniki pozytywne czy negatywne. Opis tych danych zawiera wystarczającą ilość szczegółów umożliwiających krytyczną ocenę wyników, niezależnie od ich interpretacji przedstawionych w dokumentacji. Wyniki te przedstawiane są w formie tabel. Do wyników mogą być dołączone w szczególności kopie zapisów, fotomikrografy;

2.9. W przypadku zwierząt kontrolnych, należy podać, czy otrzymały placebo, czy też nie;

2.10. Rodzaj, częstość występowania i czas utrzymywania się obserwowanych działań niepożądanych;

2.11. Liczbę zwierząt przedwcześnie wycofanych z badań i powody tej decyzji;

2.12. Statystyczną analizę wyników, jeżeli taka analiza jest wymagana w programie badań i różnice występujące w danych;

2.13. Wystąpienie i przebieg jakichkolwiek chorób wikłających;

2.14. Wszystkie szczegóły dotyczące zastosowanych produktów leczniczych (innych niż badany), w przypadku konieczności ich podania w czasie przeprowadzania badań;

2.15. Obiektywne omówienie uzyskanych wyników, prowadzące do wniosków dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu;

2.16. Ogólne wnioski.

3. Badania terenowe

3.1. Tytuł badań;

3.2. Cel badań;

3.3. Odniesienie do stosownej monografii farmakopealnej;

3.4. Nazwisko osoby lub nazwa jednostki odpowiedzialnej za przeprowadzanie badań;

3.5. Data rozpoczęcia i zakończenia badań;

3.6. Streszczenie;

3.7. Materiał i metody.

Należy przedstawić szczegółowy protokół badań, z uwzględnieniem opisu metod, aparatury i użytych materiałów, danych takich jak: droga podania produktu, schemat podawania, dawka produktu, kategorie zwierząt, czas trwania obserwacji, odpowiedź serologiczna oraz inne badania przeprowadzone na zwierzętach po podaniu produktu;

3.8. Wyniki badań.

Należy przedstawić wszystkie szczegóły dotyczące obserwacji zwierząt, przeprowadzenia badań i wyników (średnia, odchylenie standardowe); dane indywidualne przedstawia się w przypadku wykonania badań i oznaczeń na pojedynczych zwierzętach. Przedstawia się także wszystkie obserwacje i wyniki badań, pozytywne i negatywne, z pełnym opisem obserwacji i wyników obiektywnych badań dotyczących aktywności, wymaganych do oceny produktu; użyte techniki muszą być wyszczególnione i należy wyjaśnić znaczenie odchyleń w uzyskanych wynikach;

3.9. W przypadku zwierząt kontrolnych, należy podać, czy otrzymały placebo, czy też nie;

3.10. Rodzaj, częstość występowania i czas utrzymywania się obserwowanych działań niepożądanych;

3.11. Liczbę zwierząt przedwcześnie wycofanych z badań i powody tej decyzji;

3.12. Statystyczną analizę wyników, jeżeli taka analiza jest wymagana w programie badań i różnice występujące w danych;

3.13. Wystąpienie i przebieg jakichkolwiek chorób wikłających;

3.14. Miejsce i datę podania produktu, nazwisko i adres właściciela zwierzęcia;

3.15. Sposób identyfikacji zwierząt, którym podano produkt, i zwierząt kontrolnych (zbiorcza lub indywidualna), poprzez przedstawienie informacji o gatunku, rasie, linii, wieku, masie ciała, statusie fizjologicznym;

3.16. Krótki opis metod hodowlanych, sposobu żywienia, wskazujący rodzaj i ilość zastosowanych dodatków paszowych;

3.17. Wpływ produktu na aktywność produkcyjną zwierząt (składanie jaj, produkcja mleka, zdolności reprodukcyjne);

3.18. Wszystkie szczegóły dotyczące produktów leczniczych (innych niż badany), które zostały podane przed lub równocześnie z produktem badanym lub w czasie obserwacji zwierząt; szczegóły dotyczące jakichkolwiek zaobserwowanych interakcji;

3.19. Obiektywna ocena uzyskanych wyników, prowadząca do wniosków dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu;

3.20. Ogólne wnioski.

4. Szczegółowy wykaz danych naukowych cytowanych w streszczeniu.

Pominięcie jakiegokolwiek testu lub badań określonych odrębnymi przepisami wymaga przedstawienia uzasadnienia.

CZĘŚĆ IV — DOKUMENTACJA PRZEDKLINICZNA I KLINICZNA

W części dotyczącej dokumentacji skuteczności należy przedstawić następujące informacje:

1. Wstęp

1.1. Opis przedmiotu badań;

1.2. Rodzaj badań.

2. Badania laboratoryjne

2.1. Tytuł badań;

2.2. Cel badań;

2.3. Odniesienie do stosownej monografii farmakopealnej;

2.4. Nazwisko osoby lub nazwę jednostki odpowiedzialnej za przeprowadzanie badań;

2.5. Datę rozpoczęcia i zakończenia badań;

2.6. Streszczenie;

2.7. Materiał i metody.

Należy przedstawić szczegółowy protokół badań z opisem metod, aparatury i użytych materiałów, danych takich jak: gatunek, rasa lub linia zwierząt, kategorie zwierząt, pochodzenie zwierząt, ich identyfikacja i ilość, warunki, w jakich były przetrzymywane i żywione (wskazując, czy były wolne od określonych patogenów lub przeciwciał, rodzaj i ilość dodatków paszowych), dawka produktu, droga podania produktu, schemat podawania i data podania produktu, opis zastosowanych metod statystycznych;

2.8. Wyniki badań.

Wszystkie uzyskane ogólne i indywidualne obserwacje i wyniki (średnia, odchylenie standardowe), niezależnie od tego, czy są to wyniki pozytywne czy negatywne. Opis tych danych powinien zawierać wystarczającą ilość szczegółów umożliwiających krytyczną ocenę wyników, niezależnie od ich interpretacji przedstawionych w dokumentacji. Wyniki te przedstawiane są w formie tabel. Do wyników mogą być dołączone w szczególności kopie zapisów, fotomikrografy;

2.9. W przypadku zwierząt kontrolnych, należy podać, czy otrzymały placebo, czy też nie;

2.10. Rodzaj, częstość występowania i czas utrzymywania się obserwowanych działań niepożądanych;

2.11. Liczbę zwierząt przedwcześnie wycofanych z badań i powody tej decyzji;

2.12. Statystyczną analizę wyników, jeżeli taka analiza jest wymagana w programie badań i różnice występujące w danych;

2.13. Wystąpienie i przebieg jakichkolwiek chorób wikłających;

2.14. Wszystkie szczegóły dotyczące zastosowanych produktów leczniczych (innych niż badany), w przypadku konieczności ich podania w czasie przeprowadzania badań;

2.15. Obiektywne omówienie uzyskanych wyników, prowadzące do wniosków dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu;

2.16. Ogólne wnioski.

3. Badania terenowe

3.1. Tytuł badań;

3.2. Cel badań;

3.3. Odniesienie do stosownej monografii farmakopealnej;

3.4. Nazwisko osoby lub nazwę jednostki odpowiedzialnej za przeprowadzanie badań;

3.5. Datę rozpoczęcia i zakończenia badań;

3.6. Streszczenie;

3.7. Materiał i metody.

Należy przedstawić szczegółowy protokół badań, z uwzględnieniem opisu metod, aparatury, użytych materiałów, danych takich jak: droga podania produktu, schemat podawania, dawka produktu, kategorie zwierząt, czas trwania obserwacji, odpowiedź serologiczna oraz inne badania przeprowadzone na zwierzętach po podaniu produktu;

3.8. Wyniki badań.

Należy przedstawić wszystkie szczegóły dotyczące obserwacji zwierząt, przeprowadzenia badań i wyników (średnia, odchylenie standardowe); w przypadku wykonania badań i oznaczeń na pojedynczych zwierzętach powinny być przedstawione dane indywidualne. Przedstawia się także wszystkie obserwacje i wyniki badań, pozytywne i negatywne, z pełnym opisem obserwacji i wyników obiektywnych badań dotyczących aktywności, wymaganych do oceny produktu; użyte techniki muszą być wyszczególnione i należy wyjaśnić znaczenie odchyleń w uzyskanych wynikach;

3.9. W przypadku zwierząt kontrolnych, należy podać, czy otrzymały placebo, czy też nie;

3.10. Rodzaj, częstość występowania i czas utrzymywania się obserwowanych działań niepożądanych;

3.11. Liczbę zwierząt przedwcześnie wycofanych z badań i powody tej decyzji;

3.12. Statystyczną analizę wyników, jeżeli taka analiza jest wymagana w programie badań i różnice występujące w danych;

3.13. Wystąpienie i przebieg jakichkolwiek chorób wikłających;

3.14. Miejsce i datę podania produktu zwierzęciu, nazwisko i adres właściciela zwierzęcia;

3.15. Sposób identyfikacji zwierząt, którym podano produkt, i zwierząt kontrolnych (zbiorcza lub indywidualna), poprzez przedstawienie informacji o gatunku, rasie, linii, wieku, masie ciała, statusie fizjologicznym;

3.16. Krótki opis metod hodowlanych, sposobu żywienia, wskazujący rodzaj i ilość zastosowanych dodatków paszowych;

3.17. Wpływ produktu na aktywność produkcyjną zwierząt (składanie jaj, produkcja mleka, zdolności reprodukcyjne);

3.18. Wszystkie szczegóły dotyczące produktów leczniczych (innych niż badany), które zostały podane przed lub równocześnie z produktem badanym albo w czasie obserwacji zwierząt; szczegóły dotyczące jakichkolwiek zaobserwowanych interakcji;

3.19. Obiektywna ocena uzyskanych wyników, prowadząca do wniosków dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu;

3.20. Ogólne wnioski.

4. Szczegółowy wykaz danych naukowych cytowanych w streszczeniu.

Pominięcie jakiegokolwiek testu lub badań określonych odrębnymi przepisami wymaga przedstawienia uzasadnienia.

CZĘŚĆ V — OGÓLNE WNIOSKI

Podmiot odpowiedzialny, niezależnie od raportów ekspertów, przedstawia własne wnioski dotyczące dokumentacji oraz wyników badań.

DANE NAUKOWE

Należy przedstawić listę oraz kopie opracowań naukowych, na które powoływano się w trakcie przygotowywania dokumentacji.

Załącznik nr 4

WSPÓLNY DOKUMENT TECHNICZNY (CTD)
(Common Technical Document)

Przedmowa

CTD przygotowany został przez Komisję Europejską w porozumieniu z uprawnionymi organami państw członkowskich Unii Europejskiej, Europejską Agencją Oceny Produktów Leczniczych (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) i agencje rejestracyjne USA i Japonii.

W dokumencie dokonano niezbędnych zmian, wynikających z ustawy.

Wprowadzenie

W Module 1 przedstawia się dane administracyjne, dotyczące dokumentacji produktu leczniczego, właściwe dla Rzeczypospolitej Polskiej. Moduły 2, 3, 4 i 5 zawierają streszczenia i informacje na temat jakości, informacje niekliniczne i kliniczne.

Nowy sposób przedstawiania dokumentacji w formacie CTD dotyczy dokumentacji dołączanej do wniosków o dopuszczenie do obrotu, niezależnie od zastosowanej procedury: scentralizowanej, o której mowa w art. 3 ust. 2 ustawy, wzajemnego uznawania lub krajowej.

Format CTD stosuje się w odniesieniu do wszystkich rodzajów produktów, w tym nowych substancji czynnych, produktów radiofarmaceutycznych, szczepionek, produktów roślinnych.

Dokumentację dołączaną do wniosku o dopuszczenie do obrotu należy składać w całości w formacie

CTD albo w całości w dotychczasowym formacie. Jednak do czasu uzyskania członkostwa Polski w Unii Europejskiej, w uzasadnionych przypadkach, można składać dokumentacje w układzie mieszanym (jednak bez mieszania formatów w obrębie jednego modułu lub części). W takich przypadkach zawsze musi być złożony pełny Moduł 1.

Prezentacja dokumentacji

CTD składa się z pięciu modułów.

W Module 1 przedstawia się dane administracyjne, regionalne lub krajowe, w szczególności: wniosek, proponowaną charakterystykę produktu leczniczego, informacje zamieszczane na opakowaniach, ulotkę.

Moduł 2 zawiera podsumowania: ogólne podsumowanie jakości, przegląd niekliniczny, streszczenia danych nieklinicznych oraz przegląd kliniczny, podsumowanie kliniczne, które muszą być przygotowane przez osoby odpowiednio wykwalifikowane i doświadczone — ekspertów. Odpowiadają one raportom eksperta. Eksperci muszą je podpisać i dodać skrócone informacje na temat swojego wykształcenia i wiedzy w danej dziedzinie, w specjalnym punkcie Modułu 1.

W **Module 3** przedstawiana jest dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna. Informacje te muszą mieć strukturę opisaną w Wytycznej ICH M4Q[1].

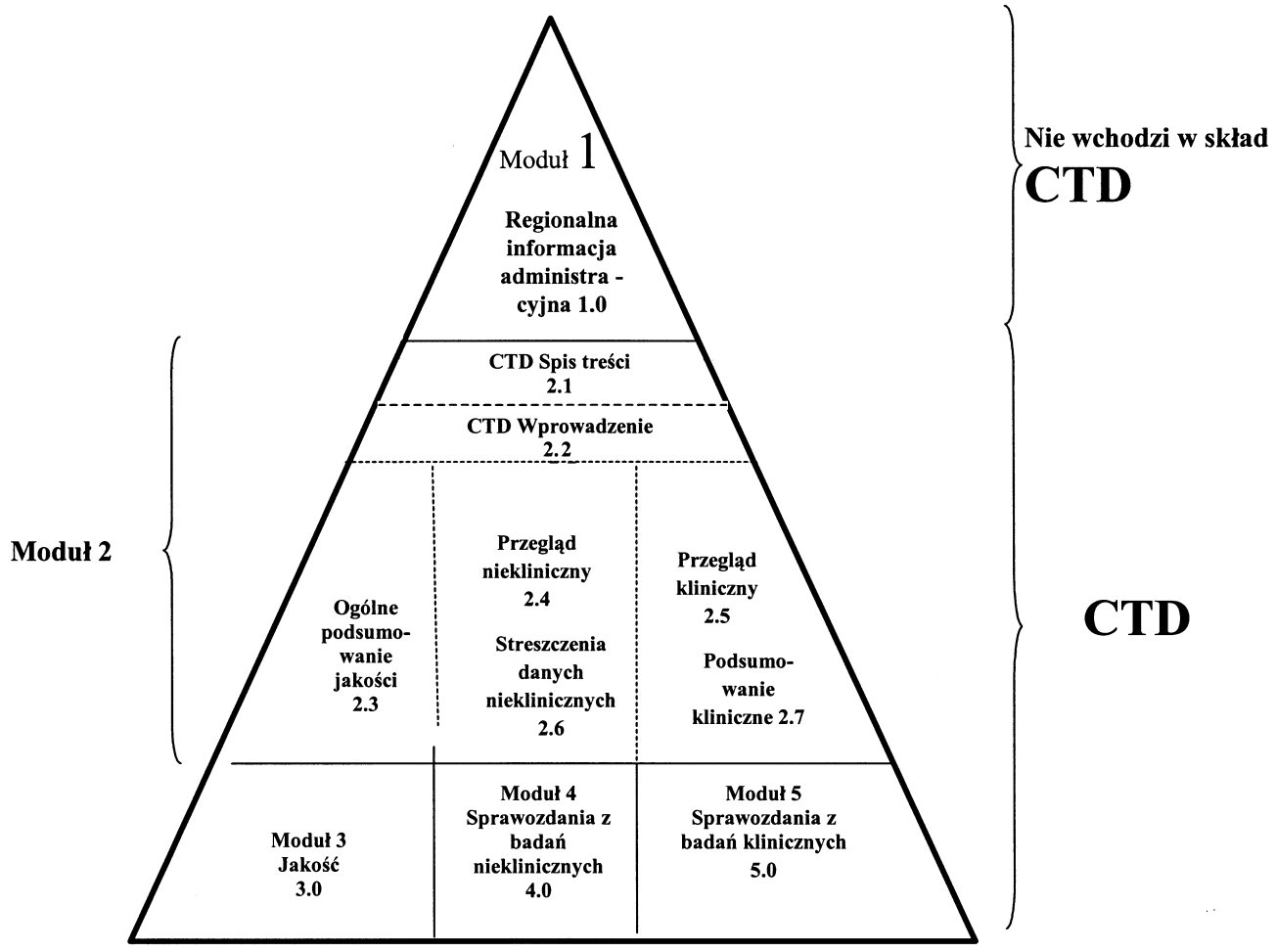
Dokumentacja na temat badań toksykologicznych i farmakologicznych wykonanych nad lekiem jako substancją czynną oraz lekiem jako produktem leczniczym jest przedstawiana w Pisemnym streszczeniu danych nieklinicznych zamieszczonym w **Module 2** oraz w Sprawozdaniach z badań nieklinicznych zamieszczonych w **Module 4**. Sprawozdania te należy przedstawić w kolejności opisanej w Wytycznej ICH M4S[2].

Dokumentację na temat badań klinicznych wykonanych nad lekiem jako produktem leczniczym przedstawia się w Podsumowaniu klinicznym, zamieszczonym w **Module 2,** oraz w Sprawozdaniach z badań klinicznych, zamieszczonych w **Module 5**. Sprawozdania te powinny zostać przedstawione w kolejności opisanej w Wytycznej ICH M4E[3].

---

[1] ICH M4Q: *Quality: The section of the application covering chemical and pharmaceutical data including data for biological products.*
[2] ICH M4S: *Safety: The non-clinical section of application.*
[3] ICH W4E: *Efficacy: The clinical section of application.*

DIAGRAM ILUSTRUJĄCY ORGANIZACJĘ CTD WSPÓLNEGO DOKUMENTU TECHNICZNEGO



Zastosowanie w odniesieniu do różnych rodzajów produktów leczniczych

CTD dotyczy wszystkich kategorii produktów leczniczych, w tym nowych substancji czynnych, produktów radiofarmaceutycznych, szczepionek, roślinnych produktów leczniczych oraz wszystkich rodzajów wniosków, chociaż mogą być konieczne pewne zmiany dostosowujące w przypadku określonych rodzajów wniosków odpowiednich dla określonych rodzajów produktów. CTD nie wskazuje rodzaju badań wymaganych do uzyskania pozytywnej odpowiedzi na wniosek, określa jedynie właściwą organizację danych w nim zawartych. Jeżeli nie będą dostępne lub nie będą wymagane dane, które powinny znaleźć się pod określonym nagłówkiem, w tym punkcie wniosku wpisuje się określenie „nie dotyczy", przy czym należy zachować tytuł i numer punktu oraz, jeżeli będzie to potrzebne, należy przedstawić uzasadnienie braku badania w ogólnym podsumowaniu jakości, przeglądzie nieklinicznym i przeglądzie klinicznym.

1. Dokumentacja dołączana do wniosków dotyczących produktów leczniczych o ugruntowanym zastosowaniu medycznym.

W przypadku wniosków składanych na podstawie art. 15 ust. 1 pkt 2 ustawy przeglądy i streszczenia danych nieklinicznych oraz przeglądy i podsumowania kliniczne wykazują, że składnik(i) produktu leczniczego ma(ją) ugruntowane zastosowanie, bezpieczeństwo i skuteczność.

2. Dokumentacja dołączana do wniosków dotyczących produktów leczniczych, o których mowa w art. 15 ust. 1 pkt 1 i 3, ust. 2 oraz w art. 31 ust. 2 pkt 3 ustawy:

1) zgoda ze strony podmiotu odpowiedzialnego na dopuszczenie do obrotu

W przypadku, o którym mowa w art. 15 ust. 1 pkt 1 ustawy, możliwe jest wykorzystanie oryginalnych raportów ekspertów lub przeglądów i podsumowań nieklinicznych i klinicznych oryginalnego produktu leczniczego, pod warunkiem otrzymania zgody od podmiotu odpowiedzialnego;

2) produkt leczniczy będący odpowiednikiem oryginalnego gotowego produktu leczniczego, który jest dopuszczony do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej

W przypadku, o którym mowa w art. 15 ust. 1 pkt 3, dotyczącym odpowiedników oryginalnych, gotowych produktów leczniczych, przeglądy i podsumowania niekliniczne i kliniczne uwzględniają w szczególności:

a) uzasadnienie twierdzenia, że produkt jest odpowiednikiem oryginalnego gotowego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej,

b) podsumowanie informacji na temat zanieczyszczeń obecnych w seriach substancji czynnej lub substancji czynnych, a jeżeli to dotyczy — produktów rozkładu powstających w trakcie przechowywania produktu, który ma być wprowadzony do obrotu,

c) ocenę badań równoważności biologicznej lub uzasadnienie, dlaczego takich badań nie wykonano,

d) aktualny wyciąg z opublikowanej literatury, dotyczącej substancji i danego wniosku; akceptuje się odwołania do artykułów w czasopismach przeglądowych,

e) omówienie, w przeglądach i podsumowaniach klinicznych i nieklinicznych, każdego stwierdzenia w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), które nie jest znane lub nie wynika z właściwości produktu leczniczego i/lub grupy terapeutycznej, do której należy, oraz uzasadnienie go danymi z opublikowanej literatury i/lub z danymi pochodzącymi z dodatkowych badań,

f) przedstawienie przez podmiot odpowiedzialny dowodów bezpieczeństwa i skuteczności różnych soli, estrów lub pochodnych substancji czynnej, jeżeli podmiot odpowiedzialny zakłada, że jest ona odpowiednikiem istniejącej substancji czynnej;

3) dokumentacja dołączana do wniosków dotyczących produktów leczniczych, o których mowa w art. 15 ust. 2 i art. 31 ust. 2 pkt 3 ustawy

Przeglądy i podsumowania niekliniczne i kliniczne uwzględniają w szczególności:

a) ocenę wyników dodatkowych badań; wyniki omawia się z uwzględnieniem informacji dostępnych z opublikowanej literatury i dokumentów złożonych wcześniej; przedstawia się również sprawozdania z dodatkowych badań w formie tabelarycznej, o której mowa w CTD,

b) aktualny wyciąg z opublikowanej literatury dotyczącej substancji i danego wniosku; dopuszczalne są odwołania do artykułów opublikowanych w czasopismach przeglądowych,

c) omówienie, w przeglądach i podsumowaniach klinicznych i nieklinicznych, każdego stwierdzenia w charakterystyce produktu leczniczego, które nie jest znane lub nie wynika z właściwości produktu leczniczego lub jego grupy terapeutycznej oraz uzasadnienie go danymi z opublikowanej literatury lub z dodatkowych badań.

Informacje dotyczące europejskiego dokumentu *Drug Master File* (DMF)

Zapewnienie, aby uprawnionym organom zostały przekazane kompletne informacje, należy do obo-

wiązków podmiotu składającego wniosek o dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu. Dane poufne na temat wytwarzania substancji czynnej (-ych) mogą zostać złożone w oddzielnych, poufnych dokumentach.

Obowiązkiem podmiotu odpowiedzialnego jest porozumiewanie się i współpraca z osobą odpowiedzialną ze strony wytwórcy substancji czynnej, który składa oddzielny dokument *Drug Master File* (DMF), przedstawiany w formacie CTD, w celu zapewnienia, że wszystkie wymagane informacje zostaną dostarczone bezpośrednio do uprawnionych organów. DMF obejmuje istotne części Modułu 3: szczegółowy opis procesu wytwarzania, kontrolę jakości podczas produkcji, walidację stosowanej technologii i ocenę danych. Ponadto przedstawia się oddzielne ogólne podsumowanie jakości (Moduł 2) dotyczące wszelkich aspektów, których nie ujęto we wniosku o dopuszczenie danego produktu do obrotu. DMF musi być całkowicie zgodny ze strukturą CTD.

Podmiot odpowiedzialny musi zagwarantować przekazanie przez wytwórcę substancji czynnej (-ych) niezbędnego upoważnienia uprawnionym organom do wglądu do informacji zawartej w DMF.

Odwołanie do wytycznych Unii Europejskiej na temat jakości, bezpieczeństwa i skuteczności

Podczas gromadzenia dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu podmiot odpowiedzialny uwzględnia wytyczne Unii Europejskiej (EU) dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych, opublikowane przez Komisję w opracowaniu *„The rules governing medicinal products in the European Community ”,* tomy 3A, 3B, 3C: *„Guidelines on the quality, safety and efficacy of drug/medicinal products for human use”,* jak też w ich kolejnych aktualizacjach przyjętych przez Committee for Proprietary Medicinal Products — CPMP. Wytyczne przyjmowane w ramach działań Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji (ICH — *International Conference of Harmonization*) uważane są za wytyczne Komisji po ich przyjęciu przez CPMP i opublikowaniu. Odwołania do odpowiednich wytycznych EU lub ICH zostały podane albo w odpowiednich punktach, albo jako aneksy do każdej części dokumentacji. Podmiotom odpowiedzialnym zaleca się zapoznanie się z aktualną treścią witryny EMEA *(Regulatory Guidance and Procedures — Notes for Guidance).*

W odniesieniu do części dokumentacji dotyczącej jakości będą miały także zastosowanie monografie i rozdziały ogólne Farmakopei Europejskiej i innych farmakopei uznawanych w państwach członkowskich EU. Wszelkie materiały pochodzące od przeżuwaczy będą musiały także spełniać wymagania przepisów dotyczących TSE.

Europejski certyfikat zgodności z monografiami Farmakopei Europejskiej (CEP)

W przypadku substancji leczniczych opisanych w Farmakopei Europejskiej podmioty odpowiedzialne mogą posłużyć się CEP, aby zastąpić pewne informacje potrzebne w Module 3. W tych przypadkach zamieszcza się odwołania do CEP w odpowiednich punktach CTD dotyczących substancji czynnej (-ych). Kopię CEP przedstawia się w Module 3 R.

Informacje nieobjęte CEP przedstawia się w odpowiednich działach 3.2.S.

CEP musi także wykazywać spełnianie wymagań przepisów dotyczących TSE.

Przygotowanie i struktura CTD

W całym CTD informacje przedstawia się w sposób jednoznaczny i przejrzysty.

Przy przygotowywaniu informacji na temat produktu leczniczego, do wniosków składanych o uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez Radę lub Komisję Europejską obowiązkowe jest stosowanie nomenklatury zgodnie z zasadami opracowanymi w *Quality Review of Documents* (QRD).

Konieczne jest oddzielne ponumerowanie poszczególnych tomów w każdym Module. W ramach każdego Modułu numeracja tomów zaczyna się od 1 i powinna zachowywać kolejność, tak jak: Moduł 3, tom 1 z 6 — tom 6 z 6.

Każdy tom musi być oznaczony zgodnie z punktem (-ami), który (-e) zawiera (-ją), na przykład:

„Punkt 3.2.P.4” oznacza:

3. — Moduł 3 — Jakość

2. — Dane

P. — Produkt leczniczy (w odróżnieniu od S — substancja czynna)

4. — Kontrola substancji pomocniczych

Każdy dział musi być oddzielnie numerowany.

Odwołań do innych dokumentów zawartych w dokumentacji dokonuje się przez podanie numeru tomu i punktu, po czym powinien być podany numer strony.

Moduł 1

Dane administracyjne i druki informacyjne obowiązujące w Rzeczypospolitej Polskiej

CTD-Moduł 1

Moduł 1.1 Ogólny spis treści (Moduły 1—5)

Moduł 1.2 Formularz wniosku

Moduł 1.3 Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), informacje na opakowaniach i ulotka dla pacjenta

- **1.3.1 Charakterystyka Produktu Leczniczego**
- **1.3.2 Informacje na opakowaniach**
- **1.3.3 Ulotka dla pacjenta**
- **1.3.4 Projekty graficzne opakowań**
- **1.3.5 Charakterystyka Produktu Leczniczego zatwierdzona wcześniej w krajach członkowskich UE**

Moduł 1.4 Informacje na temat ekspertów

- **1.4.1 Informacje na temat eksperta — z zakresu dokumentacji jakości**
- **1.4.2 Informacje na temat eksperta z zakresu dokumentacji nieklinicznej**
- **1.4.3 Informacje na temat eksperta z zakresu dokumentacji klinicznej**

Moduł 1.5 Szczególne wymagania dla różnych rodzajów produktów leczniczych

- **1.5.1 Informacje dotyczące produktów leczniczych zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, zgodnie z art. 15 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne**
- **1.5.2 Informacje dotyczące produktów leczniczych określonych w art. 15 ust. 1 pkt 1 i 3 oraz ust. 2 ustawy**

Aneks do Modułu 1
Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego

— Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych niezawierających GMO

— Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych zawierających GMO lub składających się z GMO

Moduł 1.1 Ogólny spis treści

Moduł 1:

- 1.2 Formularz wniosku
- 1.3 Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), informacje na opakowaniach i ulotka dla pacjenta
- 1.4 Informacje na temat ekspertów
- 1.5 Szczególne wymagania dla różnych rodzajów produktów leczniczych

  Informacje dotyczące produktów leczniczych zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym zgodnie z art. 15 ust. 1 pkt 2 ustawy.

  Informacje dotyczące produktów leczniczych, o których mowa w art.15 ust.1 pkt 1 i 3 oraz ust. 2 ustawy.

Aneks:

Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego

Moduł 2 Podsumowania zawarte w CTD

- 2.1 Spis treści CTD (Moduły 2—5)
- 2.2 Wprowadzenie do CTD
- 2.3 Ogólne podsumowanie jakości
- 2.4 Przegląd niekliniczny
- 2.5 Przegląd kliniczny
- 2.6 Streszczenie danych nieklinicznych. Tabelaryczne i pisemne streszczenia danych nieklinicznych

  Farmakologia

  Farmakokinetyka

  Toksykologia
- 2.7 Podsumowanie kliniczne

  Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych

  Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych

  Podsumowanie skuteczności klinicznej

  Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego

  Skrótowe przedstawienie wyników poszczególnych badań.

Moduł 3 Jakość

- 3.1 Spis treści Modułu 3
- 3.2 Dane zasadnicze
- 3.3 Piśmiennictwo

Moduł 4 Sprawozdania z badań nieklinicznych

- 4.1 Spis treści Modułu 4
- 4.2 Sprawozdania z badań nieklinicznych
- 4.3 Piśmiennictwo

Moduł 5 Sprawozdania z badań klinicznych

- 5.1 Spis treści Modułu 5
- 5.2 Tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych
- 5.3 Sprawozdania z badań klinicznych
- 5.4 Piśmiennictwo

Moduł 1.2 Formularz wniosku

Moduł 1.2 należy zastosować w przypadkach wniosków o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania u ludzi, składanych w Rzeczypospolitej Polskiej.

Formularz wniosku zawarty jest w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 16 stycznia 2003 r. w sprawie wzorów wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 48, poz. 407).

Moduł 1.3 Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), informacje na opakowaniach i ulotka dla pacjenta

Ogólne wprowadzenie

Wymagania dotyczące oznakowania opakowania produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta określone są w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2002 r. w sprawie wymagań dotyczących oznakowania opakowania produktu leczniczego oraz treści ulotek (Dz. U. Nr 234, poz. 1978).

Wymagania dotyczące przygotowania Charakterystyki Produktu Leczniczego przedstawiono poniżej.

Moduł 1.3.1 Charakterystyka Produktu Leczniczego

Poniżej podano informacje, zgodnie z art. 11 ust. 1 ustawy, wraz z zalecanymi sformułowaniami.

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

[nazwa własna produktu (moc)(postać farmaceutyczna)]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Substancje pomocnicze, patrz: pkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

(Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

4.3 Przeciwwskazania

[Nadwrażliwość na substancję(-e) czynną (-e) lub na dowolną substancję pomocniczą (lub zanieczyszczenia)]

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

4.6 Ciąża lub laktacja

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

(Nazwa własna) [(nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ) (wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ) (wywiera znaczny wpływ)] na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.) [opisać objawy, jeżeli ma to zastosowanie]

(Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu).

(Nieistotny)

4.8 Działania niepożądane

4.9 Przedawkowanie

(Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: (grupa), kod ATC: (kod)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

(Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.)

(W badaniach przedklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie po dawkach uważanych za przekraczające maksymalne dawki podawane ludziom w stopniu wystarczającym, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.)

(Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt otrzymujących dawki podobne do stosowanych u ludzi, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:)

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

(Nie dotyczy.)

(Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.)

(Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w pkt 6.6.)

6.3 Okres ważności

(...) (6 miesięcy) (...) (1 rok) (18 miesięcy) (2 lata) (30 miesięcy) (3 lata) (...)

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

(Nie przechowywać w temperaturze powyżej (25°C) (30°C))

(Przechowywać w temperaturze 2°C — 8°C (w lodówce))

(Przechowywać w zamrażarce)

(Nie (przechowywać w lodówce) (ani nie) (zamrażać)).

(Przechowywać w oryginalnym (opakowaniu) (pojemniku))

(Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty)

(Przechowywać pojemnik w zewnętrznym kartonie)

(Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania)

(W celu ochrony przed (światłem) (wilgocią)) należy (...))

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

(Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.)

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

(Brak szczególnych wymagań)

(Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami)

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

(Nazwa i adres)

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.

Moduł 1.3.2 Informacje na opakowaniach. Wymagania dotyczące oznakowania opakowań zewnętrznych i bezpośrednich produktu leczniczego

Zgodnie z przepisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2002 r. w sprawie wymagań dotyczących oznakowania opakowania produktu leczniczego oraz treści ulotek (Dz. U. Nr 234, poz. 1978).

Moduł 1.3.3 Ulotka dla pacjenta. Wymagania dotyczące ulotki dla pacjenta

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2002 r. w sprawie wymagań dotyczących oznakowania opakowania produktu leczniczego oraz treści ulotek (Dz. U. Nr 234, poz. 1978).

Moduł 1.3.4 Projekty graficzne opakowań

Do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego dołącza się projekty graficzne opakowań, w jakich będzie sprzedawany produkt leczniczy.

Projekt graficzny przedstawia się w pełnej gamie kolorów jako replikę opakowania zewnętrznego i bezpośredniego, będącą dwuwymiarową prezentacją opakowania i etykiety produktu leczniczego.

Moduł 1.3.5 Charakterystyka Produktu Leczniczego zatwierdzona wcześniej w krajach członkowskich UE

Do wniosku dołącza się uwierzytelnione tłumaczenie na język angielski tekstów ChPL zatwierdzonych wcześniej w krajach członkowskich UE (jeżeli dotyczy).

Moduł 1.4 Informacje na temat ekspertów

Eksperci składają szczegółowe raporty na temat dokumentów i danych stanowiących Moduły 3, 4 i 5.

Raporty ekspertów odnoszące się do każdej części naukowej dokumentacji muszą być podpisane.

Wymaganie co do złożenia podpisanych raportów ekspertów można spełnić przez złożenie:

1) Ogólnego podsumowania jakości, Przeglądu i Streszczenia danych nieklinicznych oraz Przeglądu i Podsumowania klinicznego w Module 2;

2) Deklaracji podpisanej przez ekspertów w Module 1.4;

3) Skróconych informacji o wykształceniu, przeszkoleniu i doświadczeniu zawodowym w Module 1.4.

Moduł 1.4.1 Informacje na temat eksperta — z zakresu dokumentacji jakości

Zgodnie z odpowiednimi kwalifikacjami niżej podpisany ekspert deklaruje niniejszym, że wypełnił obowiązki wyznaczone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 stycznia 2003 r. w sprawie dokumentacji wyników badań produktu leczniczego, w tym produktu leczniczego weterynaryjnego, oraz raportów eksperta (Dz. U. Nr 19, poz. 168)

Jakość:

Imię i nazwisko eksperta: ..... Podpis:

Adres: .....

.....

.....

.....

Data:

Zgodnie z wymaganiami załączono skrócone informacje na temat wykształcenia eksperta, odbytych przez niego szkoleniach, doświadczeniu zawodowym w danej dziedzinie oraz zależności służbowej między ekspertem a podmiotem odpowiedzialnym.

Moduł 1.4.2 Informacje na temat eksperta z zakresu dokumentacji nieklinicznej

Zgodnie z odpowiednimi kwalifikacjami niżej podpisany ekspert deklaruje niniejszym, że wypełnił obowiązki wyznaczone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 stycznia 2003 r. w sprawie dokumentacji wyników badań produktu leczniczego, w tym produktu leczniczego weterynaryjnego, oraz raportów eksperta (Dz. U. Nr 19, poz. 168).

CZĘŚĆ NIEKLINICZNA (farmakologia, farmakokinetyka, toksykologia):

Imię i nazwisko eksperta: ..... Podpis:

Adres: .....
.....
.....
.....

Data:

Zgodnie z wymaganiami załączono skrócone informacje na temat wykształcenia eksperta, odbytych przez niego szkoleniach, doświadczeniu zawodowym w danej dziedzinie oraz zależności służbowej między ekspertem a podmiotem odpowiedzialnym.

Moduł 1.4.3 Informacje na temat eksperta z zakresu dokumentacji klinicznej

Zgodnie z odpowiednimi kwalifikacjami niżej podpisany ekspert deklaruje niniejszym, że wypełnił obowiązki wyznaczone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 stycznia 2003 r. w sprawie dokumentacji wyników badań produktu leczniczego, w tym produktu leczniczego weterynaryjnego, oraz raportów eksperta (Dz. U. Nr 19, poz. 168).

CZĘŚĆ KLINICZNA:

Imię i nazwisko eksperta: ..... Podpis:

Adres: .....
.....
.....
.....

Data:

Zgodnie z wymaganiami załączono skrócone informacje na temat wykształcenia eksperta, odbytych przez niego szkoleniach, doświadczeniu zawodowym w danej dziedzinie oraz zależności służbowej między ekspertem a podmiotem odpowiedzialnym.

Moduł 1.5 Szczególne wymagania dla różnych rodzajów produktów leczniczych

Treść Modułu 1.5

Moduł 1.5.1 Informacje dotyczące produktów leczniczych zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, zgodnie z art. 15 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne

Moduł 1.5.2 Informacje dotyczące produktów leczniczych określonych w art. 15 ust. 1 pkt 1 i 3 oraz ust. 2 ustawy

Moduł 1.5.1 Informacje dotyczące produktów leczniczych zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, zgodnie z art. 15 ust. 1 pkt 2 ustawy

W przypadku wniosków składanych zgodnie z art. 15 ust.1 pkt 2 ustawy, podmioty odpowiedzialne przedstawiają skrócony dokument podsumowujący podstawy i dowody wykorzystane do wykazania, że substancja (-e) czynna (-e) produktu leczniczego są powszechnie uznane jako nadające się do stosowania i cechują się możliwym do zaakceptowania poziomem bezpieczeństwa i skuteczności.

Moduł 1.5.2 Informacje dotyczące produktów leczniczych określonych w art. 15 ust. 1 pkt 1 i 3 oraz ust. 2 ustawy

W przypadku produktów leczniczych określonych w art. 15 ust. 1 pkt 1 i 3 oraz ust. 2 ustawy, podmioty odpowiedzialne przedstawiają skrócony dokument podsumowujący podstawy i dowody wykorzystane do wykazania, że produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku jest odpowiednikiem oryginalnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w Polsce. Nie należy powtarzać tu informacji przedstawionych już we wniosku.

Podsumowanie zawiera zwięzłe omówienie danych na temat produktu leczniczego, jego substancji czynnej (-ych) oraz jego profilu bezpieczeństwa i skuteczności w porównaniu do substancji czynnej (-ych) produktu leczniczego, którego wnioskowany produkt leczniczy ma być odpowiednikiem, jak też podsumowanie danych dotyczące biodostępności i biorównoważności produktu leczniczego, jeżeli jest konieczne.

Aneks do Modułu 1

Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego

Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych niezawierających GMO

Aneks do Modułu 1 zawiera wskazania wszelkich potencjalnych rodzajów ryzyka, jakie produkt leczniczy stanowi dla środowiska naturalnego. Wymaganie to odnosi się w szczególności do nowych substancji czynnych i żywych szczepionek.

Wnioski dotyczące nowych substancji czynnych (-ej) mogą zawierać w przedstawionej dokumentacji wskazanie istotnych zagrożeń dla środowiska, z odwołaniem do standardowych testów fizykochemicznych oraz wszelkich przeprowadzonych badań rozpadu biologicznego, w tym badań na gatunkach wrażliwych.

Wnioski o dopuszczenie do obrotu żywych szczepionek powinny obejmować zagadnienia takie jak wydalanie drobnoustrojów, ich przeżywalność i zdolność do szerzenia się.

Ocena ryzyka obejmuje określenie możliwego zagrożenia dla środowiska naturalnego z punktu widzenia stosowania lub usuwania odpadów. Obejmuje również

propozycję oznakowań na opakowaniach, które zmniejszałyby to ryzyko.

Należy podać imię, nazwisko oraz adres eksperta (łącznie z jego podpisem) oraz informacje na temat jego wykształcenia, odbytych przez niego szkoleniach, doświadczeniu zawodowym oraz zależności służbowej między nim a podmiotem odpowiedzialnym.

Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych zawierających GMO lub składających się z GMO

Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego oznacza określenie zagrożenia dla zdrowia ludzkiego i środowiska naturalnego, w tym dla roślin i zwierząt, związanego z uwolnieniem do środowiska GMO lub produktów zawierających GMO.

W przypadku produktu leczniczego zawierającego GMO lub składającego się z GMO w rozumieniu ustawy z dnia 22 czerwca 2001 r. o organizmach genetycznie zmodyfikowanych (Dz. U. Nr 76, poz. 811 oraz z 2002 r. Nr 25, poz. 253 i Nr 41, poz. 365), Aneks do Modułu 1 zawiera:

1) wprowadzenie;
2) kopię zezwolenia ministra właściwego do spraw środowiska na wprowadzenie do obrotu GMO lub pisemne zobowiązanie podmiotu odpowiedzialnego do dostarczenia takiego dokumentu przed zakończeniem postępowania dopuszczającego do obrotu produkt leczniczy; jeżeli cały proces wytwarzania produktu GMO lub etapy tego procesu związane z użyciem GMO przebiegają w Polsce, załącza się kopię zgody ministra właściwego do spraw środowiska na zamknięte użycie GMO lub zamierzone uwolnienie GMO do środowiska;
3) kompletną dokumentację techniczną zawierającą informacje przedstawione zgodnie z przepisami ustawy z dnia 22 czerwca 2001 r. o organizmach genetycznie zmodyfikowanych oraz ocenę ryzyka dla środowiska wynikającego z tych informacji;
4) wyniki wszelkich badań wykonanych w celach badawczo-rozwojowych.

Ocena ryzyka obejmuje określenie możliwego zagrożenia dla środowiska naturalnego z punktu widzenia stosowania lub usuwania odpadów. Obejmuje również propozycję oznakowań na opakowaniach, które zmniejszałyby to ryzyko.

Należy podać imię, nazwisko oraz adres eksperta (łącznie z jego podpisem) oraz informacje na temat jego wykształcenia, odbytych przez niego szkoleniach, doświadczeniu zawodowym oraz zależności służbowej między nim a podmiotem odpowiedzialnym.

Moduł 2

Wspólny Dokument Techniczny
Streszczenia

Moduł 2.1 Spis treści CTD (Moduły 2—5)

Moduł 2.2 Wprowadzenie do CTD

Moduł 2.3 Ogólne podsumowanie jakości

Moduł 2.4 Przegląd niekliniczny

Moduł 2.5 Przegląd kliniczny

Moduł 2.6 Streszczenie danych nieklinicznych. Tabelaryczne i pisemne streszczenia danych nieklinicznych

Moduł 2.7 Podsumowanie kliniczne

Moduł 2.1
Spis treści CTD
(Moduły 2—5)

Moduł 2 Podsumowania zawarte w CTD

2.1 Spis treści CTD (Moduły 2—5)

2.2 Wprowadzenie do CTD

2.3 Ogólne podsumowanie jakości

2.4 Przegląd niekliniczny

2.5 Przegląd kliniczny

2.6 Streszczenie danych nieklinicznych. Tabelaryczne i pisemne streszczenia danych nieklinicznych

Farmakologia

Farmakokinetyka

Toksykologia

2.7 Podsumowanie kliniczne

Badania biofarmaceutyczne i odnośne metody analityczne

Kliniczne badania farmakologiczne

Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo kliniczne

Piśmiennictwo

Skrótowe przedstawienie wyników poszczególnych badań

Moduł 3 Jakość

3.1 Spis treści Modułu 3

3.2 Dane zasadnicze

3.3 Piśmiennictwo

Moduł 4 Sprawozdania z badań nieklinicznych

4.1 Spis treści Modułu 4

4.2 Sprawozdania z badań nieklinicznych

4.3 Piśmiennictwo

Moduł 5 Sprawozdania z badań klinicznych

5.1 Spis treści Modułu 5

5.2 Tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych

5.3 Sprawozdania z badań klinicznych

5.4 Piśmiennictwo

Moduł 2.2 Wprowadzenie do CTD

Ogólne wprowadzenie dotyczące produktu leczniczego obejmuje jego grupę farmakologiczną, mechanizm działania i propozycję zastosowania klinicznego. Wprowadzenie nie przekracza 1 strony.

Moduł 2.3 Ogólne podsumowanie jakości

Podsumowanie jakości *(Quality Overall Summary — QOS)* jest podsumowaniem zgodnym z zakresem i zarysem danych zasadniczych przedstawionym w Module 3 Jakość. QOS nie obejmuje informacji, danych lub uzasadnień, których nie włączono do wniosku.

QOS zawiera wystarczająco dużo informacji z każdej części, aby osoba sprawdzająca dane dotyczące jakości mogła uzyskać przegląd zawartości Modułu 3. W QOS uwzględnia się także krytyczne, kluczowe parametry produktu i zawiera uzasadnienie w przypadkach, w których nie postąpiono zgodnie z wytycznymi. Należy w nim także podać omówienie kluczowych zagadnień, łączące informacje z poszczególnych części Modułu 3 oraz stanowiące podstawy dla informacji z innych modułów, w szczególności kwalifikację zanieczyszczeń poprzez badania toksykologiczne omówione w module CTD-S, wraz z odniesieniami do tomu i numeru strony w pozostałych modułach.

QOS nie przekracza 40 stron tekstu, bez tabel i rysunków. W przypadku produktów otrzymanych na drodze biotechnologii i produktów wytwarzanych przy użyciu bardziej skomplikowanych procesów dokument może być dłuższy, jednak nie powinien przekraczać 80 stron tekstu, bez tabel i rysunków.

Tekst napisany *czcionką pochyłą* wskazuje, gdzie tabele, rysunki lub inne pozycje można bezpośrednio przenieść z Modułu 3.

WPROWADZENIE

Wprowadzenie obejmuje nazwę zastrzeżoną (proprietary name), nazwę powszechnie stosowaną (INN), nazwę substancji czynnej według Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub nazwę potoczną (common name), nazwę wytwórcy, postać(-cie) farmaceutyczną(-e), moc produktu leczniczego, drogę podania zgodnie z aktualną wersją wykazu terminów standardowych Farmakopei Europejskiej oraz proponowane wskazanie(-a).

2.3.S SUBSTANCJA CZYNNA

2.3.S.1 Informacje ogólne

Zamieszcza się tu informacje z pkt 3.2.S.1.

2.3.S.2 Wytwarzanie

Zamieszcza się tu informacje z pkt 3.2.S.2:

1) informację o wytwórcy;

2) krótki opis procesu wytwarzania, łącznie z odniesieniem do materiałów wyjściowych, etapów krytycznych i przerabiania, oraz kontroli, które mają na celu uzyskanie rutynowej i powtarzalnej produkcji substancji o odpowiedniej jakości;

3) *schemat blokowy, zgodny z przedstawionym w pkt 3.2.S.2.2;*

4) opis pochodzenia materiału, opis materiału wyjściowego oraz surowców pochodzenia biologicznego używanych do wytwarzania substancji czynnej, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.2.3;

5) omówienie wyboru i uzasadnienie krytycznych etapów wytwarzania, kontroli procesów i kryteriów zgodności z wymaganiami; wyszczególnienie produktów pośrednich na krytycznych etapach wytwarzania, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.2.4;

6) opis walidacji i oceny procesu, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.2.5;

7) krótkie podsumowanie najważniejszych zmian w procesie wytwarzania, jakie wprowadzano w fazie badań rozwojowych, oraz wnioski z ocen dokonywanych w celu stwierdzenia, czy produkt jest jednorodny, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.2.6; QOS zawiera także odniesienia do badań nieklinicznych i klinicznych, podczas których stosowano serie, wyprodukowane po wprowadzeniu zmian w procesie wytwarzania, tak jak to podano w modułach CTD-S i CTD-E dokumentacji.

2.3.S.3 Charakterystyka

Nowa substancja chemiczna (NSCh)

Zamieszcza się w skrócie interpretację dowodów na istnienie danej struktury i izomerii, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.3.1.

Gdy substancja czynna jest chiralna, należy zaznaczyć, czy w badaniach nieklinicznych i klinicznych użyto określonych stereoizomerów czy mieszaniny stereoizomerów, ponadto należy podać informację na temat stereoizomeru substancji czynnej, który zostanie użyty w produkcie końcowym, przeznaczonym do wprowadzenia do obrotu.

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech)

Zamieszcza się opis żądanej substancji i substancji pokrewnych oraz podsumowanie ogólnych właściwości, cech charakterystycznych i danych charakteryzujących,

w szczególności strukturę pierwszego i wyższych rzędów oraz aktywność biologiczną, jak opisano w pkt 3.2.S.3.1.

Nowa substancja chemiczna i substancja otrzymana na drodze biotechnologii

QOS zawiera podsumowanie danych na temat potencjalnych i istniejących zanieczyszczeń, powstających w trakcie syntezy, wytwarzania i rozkładu, przedstawia w skrócie podstawy dla ustalenia kryteriów zgodności z wymaganiami dla pojedynczych zanieczyszczeń i sumy zanieczyszczeń. QOS przedstawia w skrócie poziomy zanieczyszczeń w seriach substancji czynnej, wykorzystywanych w badaniach nieklinicznych i klinicznych, jak też w seriach wytwarzanych w proponowanym procesie na skalę przemysłową. W QOS uzasadnia się sposób ustalenia proponowanych granic zanieczyszczeń.

Zamieszcza się tabelaryczne podsumowanie danych przedstawionych w pkt 3.2.S.3.2 z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.

2.3.S.4 Kontrola substancji czynnej

Zamieszcza się skrócone uzasadnienie wymagań, metod analitycznych i ich walidacji.

Należy przedstawić specyfikację z pkt 3.2.S.4.1 oraz tabelaryczne podsumowanie badań serii, przedstawionych w pkt 3.2.S.4.4, wraz z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.

2.3.S.5 Wzorce lub materiały odniesienia

Zamieszcza się informacje z pkt 3.2.S.5, jeżeli jest to właściwe w formie tabelarycznej.

2.3.S.6 Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia

Zamieszcza się krótki opis i omówienie informacji z pkt 3.2.S.6.

2.3.S.7 Trwałość

Zamieszcza się streszczenia przeprowadzonych badań: warunki, serie, metody analityczne oraz krótkie omówienie wyników i wniosków, proponowane warunki przechowywania, termin ponownego badania lub okres ważności, jeżeli jest to właściwe, jak to opisano w pkt 3.2.S.7.1.

Zamieszcza się protokół z badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.7.2.

Zamieszcza się tabelaryczne podsumowanie wyników badań trwałości przedstawionych w pkt 3.2.S.7.3, wraz z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.

2.3.P PRODUKT LECZNICZY

2.3.P.1 Opis i skład produktu leczniczego

Zamieszcza się informacje z pkt 3.2.P.1.

Podaje się skład z pkt 3.2.P.1.

2.3.P.2 Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym

Zamieszcza się omówienie informacji i danych z pkt 3.2.P.2.

Zamieszcza się tabelaryczne podsumowanie składu preparatu używanego w badaniach klinicznych oraz profile uwalniania, jeżeli ma to zastosowanie.

2.3.P.3 Wytwarzanie

Zamieszcza się informacje z pkt 3.2.P.3, czyli:

1) informację o wytwórcy;
2) krótki opis procesu wytwarzania oraz kontroli, które mają na celu zapewnienie powtarzalnej produkcji rutynowej wyrobu o odpowiedniej jakości;
3) *schemat blokowy, zgodny z przedstawionym w pkt 3.2.P.3.3;*
4) krótki opis walidacji i oceny procesu, zgodnie z opisem w pkt 3.2.P.3.5.

2.3.P.4 Kontrola substancji pomocniczych

Zamieszcza się krótkie podsumowanie dotyczące jakości substancji pomocniczych, zgodnie z opisem w pkt 3.2.P.4.

2.3.P.5 Kontrola produktu leczniczego

Zamieszcza się skrócone uzasadnienie wymagań, podsumowanie danych na temat metod analitycznych i ich walidacji oraz charakterystykę zanieczyszczeń.

Podaje się specyfikację(-e) z pkt 3.2.P.5.1.

Zamieszcza się tabelaryczne podsumowanie badań serii przedstawionych w pkt 3.2.P.5.4, wraz z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.

2.3.P.6 Wzorce lub materiały odniesienia

Zamieszcza się informacje z pkt 3.2.P.6, jeżeli jest to właściwe w formie tabelarycznej.

2.3.P.7 Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia

Zamieszcza się krótki opis i omówienie informacji z pkt 3.2.P.7.

2.3.P.8 Trwałość

Zamieszcza się streszczenie przeprowadzonych badań: warunki, serie, metody badań analitycznych oraz krótkie omówienie wyników i wnioski z badań trwałości oraz analizę danych. Przedstawia się wnioski dotyczące warunków przechowywania oraz okresu ważności, a także jeżeli ma to zastosowanie, warunków przechowywania i okresu ważności podczas stosowania.

Zamieszcza się tabelaryczne podsumowanie wyników badań trwałości przedstawionych w pkt 3.2.P.8.3, wraz z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.

Zamieszcza się protokół z badań trwałości po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z opisem w pkt 3.2.P.8.2.

2.3.A ZAŁĄCZNIKI

2.3.A.1 Pomieszczenia i wyposażenie produkcyjne

Produkty otrzymane na drodze biotechnologii

Zamieszcza się podsumowanie podanych w pkt 3.2.A.1 informacji na temat pomieszczeń i wyposażenia produkcyjnego.

2.3.A.2 Ocena bezpieczeństwa pod kątem przypadkowych zanieczyszczeń

Zamieszcza się omówienie działań podejmowanych w celu kontroli czynników endogennych i przypadkowych zanieczyszczeń podczas produkcji.

Zamieszcza się tabelaryczne podsumowanie dotyczące czynników redukujących zanieczyszczenia wirusami z pkt 3.2.A.2.

2.3.A.3 Nowe substancje pomocnicze

2.3.R INFORMACJE REGIONALNE

W razie potrzeby należy przedstawić krótki opis informacji charakterystycznych dla danego regionu, zgodnych z informacjami przedstawionymi w pkt 3.2.R.

Moduł 2.4 Przegląd niekliniczny

Przegląd niekliniczny jest ogólną, kompleksową analizą informacji zawartych w CTD, którą przedstawia się w dokumencie nieprzekraczającym 30 stron.

Wstęp

Przegląd niekliniczny przedstawia kompleksową krytyczną opinię na temat oceny danych farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych produktu leczniczego. Uwzględnia się istniejące wytyczne dotyczące sposobu prowadzenia badań, a każde odstępstwo od tych wytycznych należy omówić i uzasadnić. Omawia się i uzasadnia strategię prowadzonych badań nieklinicznych. Określa się status GLP przedstawionych badań. Wskazuje się wszelkie związki pomiędzy uzyskanymi wynikami a charakterystyką jakości produktu leczniczego przeznaczonego dla ludzi, wynikami badań klinicznych lub efektami działania innych produktów pokrewnych.

Pomijając produkty lecznicze otrzymane na drodze biotechnologii, przedstawia się opinię na temat profilu zanieczyszczeń oraz produktów rozkładu obecnych w substancji czynnej oraz produkcie leczniczym, łącznie z dostępnymi informacjami na temat ich potencjalnego działania farmakologicznego i toksykologicznego. Ocena ta stanowi część uzasadnienia proponowanych granic zanieczyszczeń substancji, substancji czynnej i produktu leczniczego i powinna być opatrzona odsyłaczami do odpowiednich części w dokumentacji jakości. Przeprowadza się dyskusję konsekwencji wszelkich różnić w chiralności, formie chemicznej i profilu zanieczyszczeń pomiędzy związkiem zastosowanym w badaniach nieklinicznych i produktem zgłoszonym do rejestracji. Dla produktów otrzymywanych na drodze biotechnologii ocenia się porównywalność materiałów zastosowanych w badaniach nieklinicznych, klinicznych i zgłoszonych do rejestracji. Jeżeli produkt leczniczy zawiera nową substancję pomocniczą, ocenia się przedstawione informacje dotyczące bezpieczeństwa z nią związanego.

Uwzględnia się dane z piśmiennictwa i właściwości produktów pokrewnych. Jeżeli zamiast wykonywania badań podmiot odpowiedzialny odwołuje się do szczegółowych publikacji naukowych, powinien swoje stanowisko poprzeć odpowiednim uzasadnieniem, będącym przeglądem zastosowanych modeli badawczych i ich ewentualnych odstępstw od dostępnych wytycznych.

Omawia się także dostępność informacji na temat jakości serii substancji czynnej zastosowanych w badaniach, na które podmiot odpowiedzialny się powołuje.

Przegląd niekliniczny zawiera odpowiednie odnośniki do tabelarycznego streszczenia wyników.

Zawartość, treść formatu strukturalnego i format strukturalny

Informacje zawarte w Przeglądzie nieklinicznym przedstawia się w następującej kolejności:

2.4.1. Przegląd strategii badań nieklinicznych

2.4.2. Farmakologia

2.4.3. Farmakokinetyka

2.4.4. Toksykologia

2.4.5. Przegląd kompleksowy i wnioski

2.4.6. Spis cytowanego piśmiennictwa

Przedstawia się ocenę badań przeprowadzonych w celu ustalenia właściwości farmakodynamicznych, mechanizmu działania, potencjalnych efektów niepożądanych, omawiając jednocześnie znaczenie wszystkich pojawiających się problemów.

Ocena danych farmakokinetycznych, toksykokinetycznych i dotyczących metabolizmu obejmuje ocenę prawidłowości doboru metod analitycznych, modeli farmakokinetycznych i wyznaczonych parametrów. Zamieszcza się odnośniki do zawartych w samych badaniach farmakologicznych lub toksykologicznych bardziej szczegółowych informacji na temat niektórych zagadnień, takich jak: wpływ stanów chorobowych, zmiany funkcji fizjologicznych, wytwarzanie przeciwciał przeciw badanemu produktowi, porównanie danych toksykokinetycznych u różnych gatunków. Omawia się wszelkie ujawnione niespójności danych. Konieczne jest międzygatunkowe porównanie metabolizmu oraz porównanie narażenia układowego u zwierząt i ludzi, w tym AUC, c_{max} i innych stosownych parametrów ze szczególnym podkreśleniem ograniczeń i przydatności badań nieklinicznych w aspekcie przewidywania potencjalnych działań niepożądanych mogących wystąpić u ludzi.

Określa się czas wystąpienia, stopień ciężkości i czas trwania efektów toksycznych, ich zależność od zastosowanej dawki, stopień odwracalności lub nieodwracalności, różnice gatunkowe, różnice między płciami. Omawia się istotne właściwości, szczególnie w odniesieniu do następujących zagadnień:

1) farmakodynamika;
2) objawy toksyczności;
3) przyczyny śmierci;
4) zmiany patomorfologiczne;
5) aktywność genotoksyczna — budowa chemiczna danego związku, mechanizm działania, jego podobieństwo do innych znanych związków genotoksycznych;
6) aktywność rakotwórcza w aspekcie budowy chemicznej związku, jego podobieństwa do znanych związków rakotwórczych dla człowieka, jego aktywności genotoksycznej i danych dotyczących narażenia;
7) ryzyko działania rakotwórczego dla człowieka — jeżeli istnieją dane epidemiologiczne, należy je uwzględnić;
8) płodność, rozwój zarodka i płodu, toksyczność przed- i pourodzeniowa;
9) badania na zwierzętach niedojrzałych;
10) konsekwencje stosowania przed i w czasie ciąży, w okresie karmienia, w okresie rozwoju potomstwa;
11) tolerancja miejscowa;
12) inne badania toksyczności i badania wykonane w celu wyjaśnienia szczególnych problemów.

Ocenę badań toksykologicznych przeprowadza się w określonym porządku logicznym tak, aby łączyła wszystkie istotne dane wyjaśniające pewne efekty i zjawiska.

Ekstrapolację danych ze zwierząt na człowieka przeprowadza się z uwzględnieniem:

1) zastosowanych gatunków zwierząt;
2) liczby zastosowanych zwierząt;
3) zastosowanych dróg podania;
4) zastosowanych dawek;
5) okresu podawania związku lub czasu trwania badania;
6) narażenia układowego u poszczególnych gatunków przy najwyższym poziomie dawkowania niepowodującym wystąpienia efektów szkodliwych (NOAEL) w stosunku do narażenia człowieka otrzymującego najwyższe dawki zalecane do stosowania u ludzi; zaleca się przedstawienie odpowiednich tabel i wykresów podsumowujących te informacje;
7) efektów działania substancji czynnej, obserwowanych w badaniach nieklinicznych w odniesieniu do spodziewanych lub obserwowanych u ludzi.

Jeżeli zastosowano badania alternatywne do badań na całych zwierzętach, omawia się ich wartość naukową.

Kompleksowy przegląd i wnioski na podstawie badań nieklinicznych określają właściwości produktu leczniczego przeznaczonego dla ludzi i pozwalają na sformułowanie logicznych, odpowiednio przedyskutowanych wniosków, potwierdzających bezpieczeństwo produktu leczniczego przeznaczonego do zastosowania klinicznego. Uwzględniając wyniki badań farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych, omawia się znaczenie uzyskanych wyników odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u ludzi — odpowiednio do danych zamieszczonych w drukach informacyjnych.

Moduł 2.5 Przegląd kliniczny

Wprowadzenie

Przegląd kliniczny ma zapewnić krytyczną analizę danych klinicznych zawartych w CTD. Przegląd kliniczny odnosi się do danych dotyczących stosowania produktu leczniczego przedstawionych w kompleksowym Podsumowaniu klinicznym, do poszczególnych sprawozdań z badań (ICH E3) i do innych, istotnych sprawozdań i raportów. Musi zawierać wnioski i implikacje tych danych. Podsumowanie kliniczne przedstawia szczegółowe podsumowanie informacji klinicznych zawartych w CTD, a Przegląd kliniczny zawiera szczegółowe omówienie i interpretację obserwacji łącznie z wszelkimi innymi, istotnymi informacjami, takimi jak w szczególności istotne dane z badań na zwierzętach lub zagadnienia związane z jakością produktu, które mogą mieć konsekwencje kliniczne.

Przegląd kliniczny prezentuje silne strony i ograniczenia programu opracowywania produktu leczniczego i wyników badań, analizuje korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego zgodnie z jego przeznaczeniem, opisuje, w jakim zakresie wyniki badań są zgodne z istotnymi częściami druków informacyjnych.

Przegląd kliniczny spełnia następujące cele:

1) opisuje i wyjaśnia ogólne podejście do badań klinicznych nad produktem leczniczym, łącznie z krytyczną oceną sposobu zaprojektowania badań;
2) ocenia jakość zaprojektowania i realizacji badań i zawiera oświadczenie na temat ich zgodności z wymaganiami GCP;
3) przedstawia krótki przegląd wyników badań klinicznych, łącznie z ich istotnymi ograniczeniami, takimi jak w szczególności brak porównań ze szczególnie istotnym, czynnym produktem porównawczym; brak informacji na temat niektórych populacji pacjentów, istotnych punktów końcowych, bądź też na temat stosowania w terapii wielolekowej;

4) przedstawia ocenę korzyści i ryzyka na podstawie wniosków z istotnych badań klinicznych, łącznie z omówieniem, na ile uzyskane wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uzasadniają prawidłowość zaproponowanego dawkowania i docelowego wskazania, jak też z omówieniem, na ile druki informacyjne i inne metody mogą zoptymalizować korzyści i ograniczyć ryzyko;

5) omawia szczególnie istotne problemy związane ze skutecznością lub bezpieczeństwem, napotkane w trakcie prac rozwojowych, jak też sposoby dokonanej oceny i rozwiązania tych problemów;

6) analizuje nierozwiązane problemy, wyjaśnia, dlaczego nie powinno ich się uważać za bariery uniemożliwiające dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, opisuje plany rozwiązania tych problemów;

7) wyjaśnia podstawy ważnych lub niezwykłych aspektów informacji zawartych w drukach informacyjnych.

Przegląd kliniczny jest krótkim opracowaniem liczącym około 30 stron. Jego długość będzie zależeć jednak od złożoności wniosku. Zaleca się korzystanie z wykresów i skróconych tabel w tej części. Nie należy powtarzać materiału przedstawionego w pełni w innym miejscu w dokumentacji; zaleca się natomiast do podawania odnośników do bardziej szczegółowych prezentacji w Podsumowaniu klinicznym lub w Module 5.

Wzorcowe wytyczne

W tekście zawarte są odwołania do tematyki omówionej w następujących wytycznych ICH, o których mowa w części *M4E — Skuteczność:*

E1A *The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life Threatening Conditions*

„Zakres ekspozycji populacyjnej niezbędny do oceny bezpieczeństwa klinicznego: dla leków przeznaczonych do długotrwałego leczenia schorzeń nie stwarzających zagrożenia dla życia" (marzec 1995)

E2A *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*

„Obsługa danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego: definicje i standardy efektywnej sprawozdawczości" (marzec 1995)

E3 *Structure and Content of Clinical Study Reports*

„Struktura i treść sprawozdań z badań klinicznych" (lipiec 1996)

E4 *Dose-Response Information to Support Drug Registration*

„Informacje na temat zależności pomiędzy wielkością dawki i odpowiedzią na lek wykorzystywane jako podstawa do rejestracji leku" (listopad 1994)

E5 *Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Trials*

„Czynniki etniczne w akceptacji zagranicznych prób klinicznych" (czerwiec 1998)

E7 *Studies in Support of Special Populations*

„Badania przemawiające za stosowaniem leku w populacjach specjalnych" (sierpień 1994)

E9 *Statistical Principles for Clinical Trials*

„Zasady statystyczne w badaniach klinicznych" (wrzesień 1998)

E10 *Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials*

„Wybór grupy kontrolnej i pokrewne zagadnienia dotyczące badań klinicznych" (listopad 2000)

E11 *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population*

„Badania kliniczne produktów leczniczych w populacji pediatrycznej" (grudzień 2000)

Spis treści

Zaleca się, aby Przegląd kliniczny zawierał spis treści identyczny z następującym:

2.5.1 Uzasadnienie prac rozwojowych nad produktem leczniczym

2.5.2 Przegląd biofarmaceutyki

2.5.3 Przegląd farmakologii klinicznej

2.5.4 Przegląd skuteczności

2.5.5 Przegląd bezpieczeństwa

2.5.6 Wnioski na temat korzyści i ryzyka

2.5.7 Piśmiennictwo

Szczegółowe omówienie zawartości poszczególnych części Przeglądu klinicznego

2.5.1. UZASADNIENIE PRAC ROZWOJOWYCH NAD PRODUKTEM LECZNICZYM

Uzasadnienie prac rozwojowych nad produktem leczniczym zawiera:

1) klasę farmakologiczną produktu leczniczego;

2) opis określonych zaburzeń klinicznych/patofizjologicznych, które dany produkt ma leczyć, któremu ma zapobiegać, lub które ma diagnozować — docelowe wskazanie;

3) podsumowanie uzasadnienia naukowego dla prac badawczych nad produktem leczniczym w określonych wskazaniach;

4) opis programu badań klinicznych nad produktem leczniczym, w tym będące w toku i planowane badania kliniczne oraz podstawy dla decyzji o złożeniu wniosku w tym a nie innym stadium programu; plany wykorzystania zagranicznych danych klinicznych — ICH E5;

5) wyjaśnienie zgodności lub braku zgodności z aktualnymi, standardowymi, przyjętymi w badaniach

naukowych metodami projektowania, przeprowadzania i analizowania badań; podaje się odniesienia do odpowiedniego opublikowanego piśmiennictwa; należy określić wytyczne i zalecenia, przynajmniej obowiązujące w regionie lub regionach, w których składa się Przegląd kliniczny, omawiając sposób wprowadzenia w życie tych zaleceń; podaje się odwołania do formalnych dokumentów doradczych takich jak w szczególności protokołów z oficjalnych spotkań, oficjalnych wytycznych, pism od organów rejestracyjnych, przy czym kopie tych dokumentów załącza się w części Modułu 5 zawierającej piśmiennictwo.

2.5.2. PRZEGLĄD BIOFARMACEUTYKI

Przedstawia się krytyczną analizę wszelkich istotnych zagadnień związanych z biodostępnością, które mogłyby wpłynąć na skuteczność i bezpieczeństwo produktów leczniczych przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu, w szczególności postać(moc) produktu leczniczego, różnice pomiędzy produktem leczniczym przeznaczonym do wprowadzenia do obrotu i produktami leczniczymi stosowanymi w badaniach klinicznych oraz wpływ pokarmu na ekspozycję.

2.5.3. PRZEGLĄD FARMAKOLOGII KLINICZNEJ

Przedstawia się krytyczną analizę farmakokinetyki (PK), farmakodynamiki (PD) i powiązanych danych z badań *in vitro* w CTD. Analiza ta uwzględnia wszystkie istotne dane i wyjaśnia, dlaczego i w jaki sposób dane te przemawiają na korzyść wyciągniętych wniosków. W analizie szczególny nacisk kładzie się na nietypowe wyniki oraz stwierdzone i potencjalne problemy, bądź też odnotowuje się brak tych ostatnich. W części tej omawia się, co następuje:

Farmakokinetyka — przykłady:

1) PK porównawcza u zdrowych osób, pacjentów i populacji szczególnych;

2) PK w powiązaniu z czynnikami wewnątrzpochodnymi, takimi jak w szczególności wiekiem, płcią, rasą, upośledzeniem funkcji nerek i wątroby i zewnątrzpochodnymi, takimi jak w szczególności paleniem, jednocześnie przyjmowanymi lekami, dietą;

3) szybkość i stopień wchłaniania; dystrybucja, łącznie z wiązaniem się z białkami osocza;

4) szczególne drogi metaboliczne, łącznie z wpływem ewentualnego polimorfizmu genetycznego oraz tworzeniem się aktywnych i nieaktywnych metabolitów;

5) wydalanie;

6) zmiany farmakokinetyki zależne od czasu;

7) zagadnienia z dziedziny stereochemii;

8) klinicznie istotne interakcje farmakokinetyczne z innymi produktami leczniczymi lub innymi substancjami.

Farmakodynamika — przykłady:

1) informacje na temat mechanizmu działania, w szczególności wiązanie się produktu leczniczego z określonym receptorem;

2) początek i koniec działania; zależność korzystnych i niekorzystnych efektów farmakodynamicznych od dawki lub stężenia w osoczu — związki pomiędzy PK i PD;

3) farmakodynamiczne uzasadnienie dla proponowanej dawki i odstępów czasu między kolejnymi dawkami;

4) klinicznie istotne interakcje PD z innymi produktami leczniczymi lub substancjami czynnymi;

5) możliwe różnice genetyczne w odpowiedzi na produkt leczniczy.

W części tej przedstawia się interpretację i znaczenie wyników badań nad immunogennością, badań w dziedzinie mikrobiologii klinicznej lub innych badań PD charakterystycznych dla danej grupy produktów leczniczych, przedstawionych w skrócie w części 2.7.2.4 Podsumowania klinicznego.

2.5.4. PRZEGLĄD SKUTECZNOŚCI

Przedstawia się krytyczną analizę danych klinicznych istotnych dla skuteczności produktu leczniczego w populacji, dla której jest przeznaczony. Analiza uwzględnia wszystkie istotne dane, zarówno pozytywne, jak i negatywne, a także wyjaśnia, dlaczego i w jaki sposób dane dowodzą prawidłowości zaproponowanych wskazań i informacji podanych w drukach informacyjnych. Wskazuje się te badania, które uważa się za istotne dla oceny skuteczności. Podaje się także powody, dla których najwyraźniej prawidłowo przeprowadzone i odpowiednio kontrolowane badania nie zostały uznane za istotne. Wymienia się badania zakończone przed czasem i omawia ich znaczenie.

Ogółem, analizuje się następujące zagadnienia:

1) istotne cechy populacji pacjentów, w tym cechy demograficzne, stadium choroby, wszelkie inne potencjalnie istotne zmienne, wszelkie ważne populacje pacjentów wyłączone z istotnych badań, jak też uczestnictwo dzieci i osób w podeszłym wieku — ICH E11 i E7; omawia się różnice pomiędzy badanymi populacjami oraz populacją, która będzie zgodnie z oczekiwaniami otrzymywać produkt leczniczy po jego wprowadzeniu do obrotu;

2) konsekwencje przyjętych modeli badań, łącznie z doborem pacjentów, czasem trwania prób, wyborem punktów końcowych i grup kontrolnych; szczególną uwagę zwraca się na punkty końcowe, co do których istnieją ograniczone doświadczenia; uzasadnia się wykorzystanie zastępczych punktów końcowych oraz omawia walidację wszelkich zastosowanych skal;

3) w przypadku badań wskazujących na to, że jeden z produktów leczniczych, wykorzystywanych w ce-

lu dowiedzenia skuteczności nie jest gorszy, należy przedstawić dowody potwierdzające, że próba miała odpowiednią czułość i uzasadniające wybór marginesu pozwalającego ocenić, że badany produkt leczniczy nie jest gorszy — ICH E10;

4) metody statystyczne i wszelkie zagadnienia, które mogłyby mieć wpływ na interpretację wyników badań, takie jak w szczególności ważne modyfikacje sposobu zaprojektowania badania, łącznie z oceną punktów końcowych i planowanymi analizami, zgodnie z zapisami w oryginalnym protokole; uzasadnienie dla wszelkich nieplanowanych analiz; procedury postępowania z brakującymi danymi; korekty uwzględniające liczne punkty końcowe;

5) podobieństwa i różnice wyników różnych badań lub wyników uzyskanych w różnych podgrupach pacjentów w tych samych badaniach oraz ich wpływ na interpretację danych dotyczących skuteczności;

6) zaobserwowane korelacje pomiędzy skutecznością, dawką i sposobem dawkowania dla każdego wskazania zarówno w populacji ogólnej, jak i w różnych podgrupach pacjentów — ICH E4;

7) jeżeli będzie to właściwe, uzasadnienie faktu, że dane pochodzące z jednego regionu będą odpowiednie dla innego regionu — ICH E5;

8) w przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do długotrwałego stosowania — stwierdzenia dotyczące skuteczności, mające istotne znaczenie dla utrzymania skuteczności oraz ustalenia dawkowania w dłuższym okresie; ponadto analizuje się możliwości rozwinięcia się tolerancji;

9) ewentualne dane sugerujące, że wyniki leczenia można poprawić poprzez śledzenie stężenia produktu leczniczego w osoczu, łącznie z dokumentacją na temat optymalnego zakresu stężeń w osoczu;

10) znaczenie kliniczne obserwowanych efektów;

11) jeżeli używa się zastępczych punktów końcowych, charakter i wielkość spodziewanych korzyści klinicznych i podstawy dla takich oczekiwań;

12) skuteczność w populacjach specjalnych; jeżeli twierdzi się, że produkt leczniczy jest skuteczny pomimo niewystarczających danych klinicznych w danej populacji, przedstawia się dane uzasadniające ekstrapolowanie wyników skuteczności w populacji ogólnej.

2.5.5. PRZEGLĄD BEZPIECZEŃSTWA

Przedstawia się zwięzłą, krytyczną analizę danych na temat bezpieczeństwa, z odnotowaniem, w jaki sposób wyniki dowodzą prawdziwości i uzasadniają informacje podane w drukach informacyjnych. Krytyczna analiza bezpieczeństwa obejmuje następujące zagadnienia:

1) charakterystykę zdarzeń niepożądanych danej klasy farmakologicznej; opisuje się sposoby monitorowania podobnych zdarzeń;

2) szczególne sposoby monitorowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, takich jak w szczególności okulistycznych, wydłużenia odstępu QT;

3) istotne informacje na temat toksyczności u zwierząt i jakości produktu; uwzględnia się wnioski, które wpływają lub mogą wpływać na ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w praktyce klinicznej;

4) rodzaj populacji pacjentów i zakres ekspozycji, zarówno ze strony leku badanego, jak i terapii kontrolnych; należy omówić ograniczenia bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa w szczególności związane z kryteriami włączenia, wykluczenia i charakterystyką demograficzną pacjentów biorących udział w badaniu, a w tym omawia się konsekwencje takich ograniczeń wobec przewidywanego bezpieczeństwa produktu leczniczego wprowadzonego do obrotu;

5) zwykle występujące i niekwalifikowane jako ciężkie zdarzenia niepożądane, z odwołaniami do prezentacji tabelarycznych tego typu zdarzeń w odniesieniu do produktu leczniczego badanego i produktów leczniczych stosowanych jako kontrolne, przedstawionych w Podsumowaniu klinicznym; omówienie koncentruje się na zdarzeniach o względnie wysokiej częstości, o częstości występowania większej niż obserwowana w przypadku placebo oraz na zdarzeniach, o których wiadomo, że występują w grupach z aktywną kontrolą lub występują po podaniu innych produktów leczniczych należących do tej samej klasy terapeutycznej; szczególnie istotne są zdarzenia, które są znacznie częstsze lub znacznie rzadsze, bądź też bardziej problematyczne — pod względem czasu ich utrzymywania się oraz stopnia nasilenia — w przypadku produktu leczniczego badanego oraz w przypadku produktów leczniczych podawanych w grupach z aktywną kontrolą;

6) ciężkie zdarzenia niepożądane — podaje się odwołania do odpowiednich danych tabelarycznych z Podsumowania klinicznego; w części tej omawia się bezwzględną liczbę i częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, łącznie ze zgonami, jak też inne istotne zdarzenia niepożądane takie jak w szczególności zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia lub do modyfikacji dawki oraz uzyskane wyniki podania leku badanego w porównaniu do wyników podawania preparatów kontrolnych; przedstawia się wszelkie wnioski dotyczące związku przyczynowo-skutkowego, lub jego braku z produktem leczniczym; analizuje się wyniki badań laboratoryjnych odzwierciedlające rzeczywiste lub możliwe, poważne medyczne skutki leczenia;

7) podobieństwa i różnice wyników uzyskanych w różnych badaniach oraz ich wpływ na interpretację danych dotyczących bezpieczeństwa;

8) wszelkie różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach populacyjnych, takich jak podgrupy wydzielane według parametrów demograficznych, masy ciała, współistniejących chorób, jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych lub polimorficznego metabolizmu;

9) związek zdarzeń niepożądanych z dawką, schematem dawkowania i czasem trwania leczenia;

10) bezpieczeństwo długoterminowe — E1A;

11) metody zapobiegania, łagodzenia lub leczenia zdarzeń niepożądanych;

12) reakcje spowodowane przedawkowaniem; potencjalnym uzależnieniem, nasilaniem się objawów po zaprzestaniu leczenia, nadużywaniem produktu leczniczego, bądź też brak danych dotyczących tych zagadnień;

13) doświadczenie wynikające ze stosowania produktu leczniczego na rynku światowym; należy w skrócie omówić następujące zagadnienia:
   a) zasięg doświadczeń na całym świecie,
   b) wszelkie zidentyfikowane nowe lub odmienne problemy z bezpieczeństwem,
   c) wszelkie działania organów rejestracyjnych, związane z bezpieczeństwem;

14) uzasadnienie dla stwierdzenia, że dane pochodzące z jednego regionu będą odpowiednie dla innego regionu — ICH E5.

2.5.6. WNIOSKI NA TEMAT KORZYŚCI I RYZYKA

W tej części podsumowuje się wszystkie wnioski wyciągnięte w poprzednich częściach, dotyczących biofarmaceutyki, farmakologii klinicznej, skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego oraz przekazuje ogólną ocenę korzyści i ryzyka stosowania tego produktu w praktyce klinicznej; omawia się także konsekwencje wszelkich odchyleń od przepisowych porad lub wytycznych oraz wszelkie istotne ograniczenia dostępnych danych. Ocena ta obejmuje krytyczne aspekty proponowanej treści druków informacyjnych. W części tej należy także:

1) rozważyć ryzyko i korzyści ze stosowania produktu leczniczego w porównaniu do dostępnych, alternatywnych sposobów leczenia lub braku leczenia w przypadku chorób, w których niestosowanie żadnego leczenia stanowi opcję możliwą do zaakceptowania z medycznego punktu widzenia;

2) jasno przedstawić spodziewane miejsce produktu leczniczego w arsenale leków, które dostępne są do stosowania w danym wskazaniu;

3) jeżeli istnieją pewne rodzaje ryzyka wobec osób innych niż osoby, które będą otrzymywać produkt leczniczy, należy je omówić, w szczególności ryzyko pojawienia się opornych na lek szczepów bakteryjnych w przypadku powszechnego stosowania antybiotyku w leczeniu łagodnych chorób; nie powtarza się jednak analiz przedstawionych w poprzednich częściach; część ta może być dość skrótowa, gdy nie stwierdzono żadnych specjalnych problemów i produkt leczniczy należy do dobrze znanej klasy farmakologicznej.

Analiza korzyści i ryzyka zawiera najważniejsze wnioski i problemy związane z każdym z następujących punktów:

1) skuteczność produktu leczniczego w każdym proponowanym wskazaniu;

2) istotne obserwacje związane z bezpieczeństwem i wszelkie sposoby ewentualnego zwiększenia bezpieczeństwa;

3) związki dawka-odpowiedź i dawka-toksyczność; optymalne zakresy dawek i schematy dawkowania;

4) skuteczność i bezpieczeństwo w subpopulacjach, w szczególności określanych według wieku, płci, cech etnicznych, funkcjonowania narządów, stopnia ciężkości choroby i polimorfizmu genetycznego;

5) dane u dzieci w różnych grupach wiekowych, jeżeli dotyczą, jak też wszelkie plany programu rozwojowego dotyczącego dzieci;

6) wszelkie rodzaje ryzyka wystąpienia u pacjenta znanych i potencjalnych interakcji, w tym interakcji leku z pokarmami i z innymi lekami, jak też zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego;

7) wszelkie potencjalne skutki podania produktu leczniczego, które mogłyby wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwania maszyn.

Wybrane przykłady zagadnień i problemów, które mogłyby uzasadniać konieczność przedstawienia bardziej szczegółowego omówienia korzyści i ryzyka:

1) produkt leczniczy przeznaczony jest do leczenia choroby nieprowadzącej do zgonu, jednak cechuje się stwierdzoną lub potencjalną poważną toksycznością, w szczególności wyraźnie zaznaczone oznaki rakotwórczości, teratogenności, potencjału proarytmicznego — wpływ na odstęp QT lub sugestia hepatotoksyczności;

2) proponowane stosowanie opiera się na zastępczym punkcie końcowym i istnieje dobrze udokumentowana, istotna toksyczność;

3) bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego wymaga potencjalnie trudnego wyboru lub podejścia terapeutycznego, do którego niezbędna jest specjalna wiedza lub doświadczenie lekarza, bądź też przeszkolenie pacjenta.

2.5.7. PIŚMIENNICTWO

Przedstawia się wykaz wykorzystanych pozycji z piśmiennictwa, w sposób zgodny z zasadami *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* przyjętymi przez Międzynarodowy Komitet Redaktorów Czasopism Medycznych lub z systemem stosowanym w *Chemical Abstracts.* Kopie wszystkich pozycji z piśmiennictwa cytowanych w Przeglądzie klinicznym przedstawia się w części 5.4 Modułu 5.

Moduł 2.6 Streszczenie danych nieklinicznych. Tabelaryczne i pisemne streszczenia danych nieklinicznych

Wytyczne do Pisemnych streszczeń danych nieklinicznych

Wstęp

Wytyczne stanowią wskazówki do przygotowania pisemnych streszczeń nieklinicznych danych farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych. Nie wskazują wymaganych badań. Określają jedynie odpowiedni format prezentacji uzyskanych danych nieklinicznych.

Wytyczne przedstawiają kolejność i zawartość części Pisemnych streszczeń danych nieklinicznych. Nie obejmują one wszelkich możliwych ewentualności. W celu jak najlepszego przedstawienia informacji i ułatwienia zrozumienia i oceny wyników, podmiot odpowiedzialny może dokonywać własnych modyfikacji formatu.

Jeżeli jest to właściwe, omawia się efekty zależne od wieku i płci. Przedstawia się istotne spostrzeżenia dotyczące stereoizomerów i metabolitów, jeżeli takie występują. Należy konsekwentnie stosować te same jednostki w Pisemnych streszczeniach danych nieklinicznych lub zamieścić tabele zawierające zależności pomiędzy zastosowanymi jednostkami.

Ogólna prezentacja zagadnień

Kolejność przedstawiania informacji w obrębie poszczególnych punktów.

Jeżeli to możliwe, badania *in vivo* poprzedza się badaniami *in vitro.* Jeżeli w części „Farmakokinetyka" i „Toksykologia" występuje wiele badań tego samego typu, należy je uporządkować w zależności od gatunku, drogi podania, a następnie — od czasu trwania; jako pierwsze opisuje się badania trwające najkrócej.

Gatunki zwierząt omawia się w następującej kolejności:

1) mysz;
2) szczur;
3) chomik;
4) inne gryzonie;
5) królik;
6) pies;
7) naczelne;
8) inne ssaki nienależące do gryzoni;
9) gatunki niebędące ssakami.

Drogi podania omawia się w następującej kolejności:

1) droga przewidziana do stosowania u człowieka;
2) podanie doustne;
3) podanie dożylne;
4) podanie domięśniowe;
5) podanie dootrzewnowe;
6) podanie podskórne;
7) podanie wziewne;
8) podanie miejscowe;
9) inne.

Zastosowanie tabel i rycin

Niektóre przedstawiane informacje mogą być bardziej czytelne w ujęciu tabelarycznym lub przedstawione na rycinach. Przykłady formatów, które mogą być zamieszczone w pisemnych streszczeniach, przedstawiono w załączniku A.

Tabele i ryciny można zamieścić w tekście lub mogą też być zgrupowane na końcu każdego streszczenia danych nieklinicznych.

W tekście umieszcza się odsyłacz do Tabelarycznego streszczenia danych, w następującej postaci: (Tabela XX, numer badania/ sprawozdania).

Objętość Pisemnych streszczeń danych nieklinicznych

Zaleca się, by całkowita objętość trzech pisemnych streszczeń ogólnie nie przekraczała 100—150 stron.

Kolejność streszczeń pisemnych i tabelarycznych

Zaleca się następującą kolejność streszczeń:

1) wprowadzenie;
2) pisemne streszczenie danych farmakologicznych;
3) tabelaryczne streszczenie danych farmakologicznych;
4) pisemne streszczenie danych farmakokinetycznych;
5) tabelaryczne streszczenie danych farmakokinetycznych;
6) pisemne streszczenie danych toksykologicznych;
7) tabelaryczne streszczenie danych toksykologicznych.

Wytyczne do Tabelarycznych streszczeń danych nieklinicznych

Zaleca się, aby tabelaryczne streszczenia danych zawartych w części nieklinicznej CTD przygotowane były zgodnie ze schematem przedstawionym w wytycznych. Jeżeli jest to uzasadnione, podmiot odpowiedzialny może modyfikować przyjęty schemat, aby ułatwić zrozumienie i ocenę wyników.

Wytyczne nie wskazują wymaganych badań; określają sposób prezentacji wyników w postaci tabel. Jeżeli jest to właściwe, podmiot odpowiedzialny może dodawać pewne zagadnienia lub usuwać inne z przytoczonych wzorów. Jedna tabela może zawierać wyniki z kilku badań lub wyniki z jednego badania można przedstawiać w kilku tabelach.

Zalecane do prezentowania w Tabelarycznym streszczeniu danych nieklinicznych schematy tabel przedstawiono w załącznikach B i C. Załącznik B zawiera szablony stosowane przy przygotowywaniu tabel. Szablony zawierają przypisy objaśniające sposób ich przygotowania. Załącznik C przedstawia przykłady streszczeń tabelarycznych. Dostarczają one dodatkowych wskazówek dotyczących zawartości tabel w streszczeniach tabelarycznych. Prezentacja danych w formie przedstawionej w szablonach i przykładach zapewnia wystarczający poziom dostępnych szczegółów i dostarcza zwięzłego przeglądu odpowiednich informacji.

Badania wykonane na zwierzętach niedojrzałych podaje się w formie tabel z zastosowaniem szablonów odpowiednich dla tego typu badań.

Przygotowując Tabelaryczne streszczenia danych nieklinicznych, należy zachować kolejność zastosowaną w Pisemnych streszczeniach danych nieklinicznych.

ZAWARTOŚĆ PISEMNYCH I TABELARYCZNYCH STRESZCZEŃ DANYCH NIEKLINICZNYCH

2.6.1. WPROWADZENIE

W części tej podaje się:

1) zwięzłą informację dotyczącą budowy chemicznej produktu leczniczego (najlepiej, jeżeli jest to możliwe, załącza się rycinę przedstawiającą budowę produktu leczniczego) i jego właściwości farmakologicznych;
2) informacje dotyczące proponowanych wskazań klinicznych produktu leczniczego, dawkowania i czasu leczenia.

2.6.2. PISEMNE STRESZCZENIA DANYCH FARMAKOLOGICZNYCH

W części Pisemne streszczenia danych farmakologicznych informacje przedstawia się w następującej kolejności:

2.6.2.1. Zwięzłe podsumowanie;

2.6.2.2. Farmakodynamika związana ze wskazaniami;

2.6.2.3. Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami;

2.6.2.4. Framakologia bezpieczeństwa;

2.6.2.5. Framakodynamiczne interakcje produktu leczniczego;

2.6.2.6. Dyskusja i wnioski;

2.6.2.7. Tabele i ryciny (tutaj albo załączone w tekście).

2.6.2.1. Zwięzłe podsumowanie

Główne spostrzeżenia z badań farmakologicznych streszcza się na około 3 stronach. Część ta rozpoczyna się krótkim opisem zawartości pakietu danych farmakologicznych, wskazuje istotne aspekty, takie jak włączenie lub wyłączenie szczególnych danych, na przykład brak odpowiedniego modelu zwierzęcego.

2.6.2.2. Farmakologia związana ze wskazaniami *(Primary Pharmacology)*

Badania farmakodynamiczne efektów związanych ze wskazaniami omawia się i ocenia. Jeżeli ma to zastosowanie, odwołuje się do danych farmakologicznych produktu leczniczego — takich jak w szczególności selektywność, bezpieczeństwo, siła działania — do innego leku w tej samej grupie.

2.6.2.3. Farmakologia niezwiązana ze wskazaniami *(Secondary Pharmacology)*

W tej części omawia się dane dotyczące efektów farmakologicznych niezwiązanych ze wskazaniami[1]. Jeżeli jest to właściwe, omawia się je według układów narządowych.

2.6.2.4. Farmakologia bezpieczeństwa *(Safety Pharmacology)*[1]

W tej części omawia się i ocenia dane dotyczące farmakologii bezpieczeństwa[1]. W niektórych przypadkach, gdy dane dotyczące oddziaływania farmakologicznego niezwiązanego ze wskazaniami *(Secondary Pharmacology)* pozwalają przewidzieć lub oszacować potencjalne działania niepożądane mogące wystąpić u ludzi, mogą one również dostarczać danych koniecznych do określenia bezpieczeństwa. W takich przypadkach badania farmakologii niezwiązanej ze wskazaniami i farmakologii bezpieczeństwa omawia się razem.

2.6.2.5. Farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego

Jeżeli takie wykonano, badania farmakodynamicznych interakcji produktu leczniczego omawia się w tej części.

2.6.2.6. Dyskusja i wnioski

Przeprowadza się ocenę farmakologiczną oraz znaczenie powstałych problemów.

2.6.2.7. Tabele i ryciny

Tabele tekstowe i ryciny zamieszcza się w odpowiednich miejscach tekstu streszczeń lub na końcu streszczenia.

---

[1] Wytyczne ICH S7 *Safety Pharmacology for Human Pharmaceuticals* omawiają ten termin bardziej szczegółowo i reprezentują oficjalne stanowisko EMEA dotyczące tego pojęcia.

2.6.3. TABELARYCZNE STRESZCZENIE DANYCH FARMAKOLOGICZNYCH

Wzór tabelarycznego streszczenia danych farmakologicznych określa załącznik B.

2.6.4. PISEMNE STRESZCZENIE DANYCH FARMAKOKINETYCZNYCH

Kolejność omawiania danych w Pisemnym streszczeniu danych farmakokinetycznych jest następująca:

2.6.4.1. Zwięzłe podsumowanie;

2.6.4.2. Metody analityczne;

2.6.4.3. Wchłanianie;

2.6.4.4. Dystrybucja;

2.6.4.5. Metabolizm;

2.6.4.6. Wydalanie;

2.6.4.7. Farmakokinetyczne interakcje leku;

2.6.4.8. Inne badania farmakokinetyczne;

2.6.4.9. Dyskusja i wnioski;

2.6.4.10. Tabele i ryciny.

2.6.4.1. Zwięzłe podsumowanie

Omówienie głównych spostrzeżeń z badań farmakokinetycznych przedstawia się zwięźle w dokumencie nieprzekraczającym 3 stron. Część ta rozpoczyna się krótkim opisem zakresu oceny farmakokinetycznej, w której w szczególności przedstawia się informację, czy w badaniach farmakologicznych i toksykologicznych zastosowano te same gatunki i szczepy zwierząt oraz czy skład podawanego preparatu był podobny lub taki sam.

2.6.4.2. Metody analityczne

Ta część zawiera zwięzłe podsumowanie metod analitycznych zastosowanych do badania prób biologicznych, włączając ustalenie granicy oznaczalności zastosowanej metody analitycznej. Jeżeli jest to możliwe, w tej części omawia się dane dotyczące walidacji metod analitycznych i trwałości prób biologicznych. Potencjalny wpływ różnych metod analizy na interpretację wyników omawia się w dalszych odpowiednich punktach.

2.6.4.3. Wchłanianie

Przedstawia się podsumowanie następujących danych:

1) wchłanianie — stopień i szybkość wchłaniania, badania *in vivo* i *in situ*;

2) parametry kinetyczne, biorównoważność i biodostępność — badania farmakokinetyczne w surowicy, osoczu lub krwi.

2.6.4.4. Dystrybucja

Przedstawia się podsumowanie następujących danych:

1) badanie rozmieszczenia w tkankach;

2) badanie wiązania i dystrybucji w komórkach krwi;

3) badania przenikania przez łożysko.

2.6.4.5. Metabolizm — porównanie międzygatunkowe

Przedstawia się podsumowanie następujących danych:

1) budowa chemiczna i ilościowy udział metabolitów w próbie biologicznej;

2) możliwe szlaki metaboliczne;

3) metabolizm przedukładowy — żołądkowo-jelitowy-wątrobowy efekt pierwszego przejścia;

4) badania metabolizmu *in vitro,* z uwzględnieniem udziału cytochromu P 450;

5) indukcja i hamowanie aktywności enzymów.

2.6.4.6. Wydalanie

Przedstawia się podsumowanie następujących danych:

1) drogi i stopień wydalania;

2) wydalanie z mlekiem.

2.6.4.7. Farmakokinetyczne interakcje leku

Jeżeli przeprowadzono badania niekliniczne farmakokinetycznych interakcji leku *in vitro* i *in vivo,* przedstawia się zwięzłe podsumowanie.

2.6.4.8. Inne badania farmakokinetyczne

Jeżeli wykonano badania z zastosowaniem nieklinicznych modeli chorób, w szczególności u zwierząt z zaburzeniami funkcji nerek, przedstawia się podsumowanie.

2.6.4.9. Dyskusja i wnioski

Przedstawia się ocenę danych farmakokinetycznych i omówienie znaczenia wszystkich odnotowanych spostrzeżeń.

2.6.4.10. Tabele i ryciny

Tabele i ryciny tekstowe zamieszcza się w tekście lub na końcu streszczenia.

2.6.5. TABELARYCZNE STRESZCZENIE DANYCH FARMAKOKINETYCZNYCH

Wzór tabelarycznego streszczenia danych farmakokinetycznych określa załącznik B.

2.6.6. PISEMNE STRESZCZENIE DANYCH TOKSYKOLOGICZNYCH

Kolejność omawiania danych w Pisemnym streszczeniu danych toksykologicznych jest następująca:

2.6.6.1. Zwięzłe podsumowanie;

2.6.6.2. Toksyczność po podaniu jednorazowym;

2.6.6.3. Toksyczność po podaniu wielokrotnym, łącznie z odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi;

2.6.6.4. Genotoksyczność;

2.6.6.5. Rakotwórczość, łącznie z odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi;

2.6.6.6. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa, łącznie z badaniami zakresu dawkowania i odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi;

2.6.6.7. Tolerancja miejscowa;

2.6.6.8. Inne badania toksyczności;

2.6.6.9. Dyskusja i wnioski;

2.6.6.10. Tabele i ryciny.

Jeżeli dotyczy, należy również uwzględnić badania na niedojrzałych zwierzętach.

2.6.6.1. Zwięzłe podsumowanie

Omówienie spostrzeżeń z badań farmakokinetycznych przedstawia się zwięźle, w dokumencie nieprzekraczającym 6 stron. W tym punkcie zakres oceny toksykologicznej może być określony za pomocą tabeli zestawiającej główne badania toksykologiczne, nie umieszcza się w niej wyników badań, na przykład:

Program badań toksykologicznych:

Typ badania i czas trwania	Droga podania	Gatunek	Związek podany*
podanie jednorazowe	*po* i *iv*	szczur i mysz	związek macierzysty
podanie jednorazowe	*po* i *iv*	szczur i mysz	metabolit X
podanie wielokrotne			
— 1 miesiąc	*po*	szczur i pies	związek macierzysty
— 6 miesięcy	*po*	szczur	,, ,,
— 9 miesięcy	*po*	pies	,, ,,

* Tę kolumnę załącza się jedynie w przypadku badania metabolitów.

Zakres oceny toksykologicznej opisuje się w stosunku do proponowanego zastosowania klinicznego. Zamieszcza się komentarz odnośnie do spełnienia wymagań GLP.

2.6.6.2. Toksyczność po podaniu jednorazowym

Omówienie danych z badań po podaniu jednorazowym przedstawia się w porządku według zastosowanego gatunku i drogi podania. W niektórych przypadkach pomocne może być przedstawienie danych w formie tabeli.

2.6.6.3. Toksyczność po podaniu wielokrotnym, łącznie z odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi

Badania omawia się w porządku według gatunku, drogi podania, czasu trwania, z podaniem zwięzłych informacji o metodyce i podkreśleniem istotnych spostrzeżeń, w szczególności dotyczących charakteru i stopnia toksyczności wobec narządów docelowych, dawki (narażenia) i zależności odpowiedzi od dawki, najwyższej dawki niewywołującej efektów szkodliwych. Badania wstępne mogą być omówione mniej szczegółowo, przy czym badania podstawowe bezwzględnie muszą spełniać zasady GLP określone w wytycznej ICH — M3 i *Timing of Preclinical Studies in Relation to Clinial Trials.*

2.6.6.4. Genotoksyczność

Omówienie badań genotoksyczności przedstawia się w następującym porządku:

1) badania *in vitro* na komórkach innych niż komórki ssaków;
2) badania *in vitro* na komórkach ssaków;
3) badania *in vivo* na ssakach, łącznie z odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi;
4) inne układy.

2.6.6.5. Rakotwórczość, łącznie z odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi

Przedstawia się krótkie uzasadnienie wyjaśniające wybór metody badania i podstawy wyboru wysokiej dawki. Poszczególne badania opisuje się w następującym porządku:

1) badania długookresowe według zastosowanego gatunku, włączając badania zakresu dawkowania, jeżeli badanie to nie mogło być odpowiednio wykonane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym lub w badaniach farmakokinetycznych;
2) badania krótkookresowe lub średniookresowe, włączając badania zakresu dawkowania, jeżeli badanie to nie mogło być odpowiednio wykonane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym lub w badaniach farmakokinetycznych;
3) inne badania.

2.6.6.6. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, łącznie z badaniami zakresu dawkowania i odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi

Badania opisuje się w następującej kolejności, podając zwięźle szczegóły dotyczące metodyki i podkreślając istotne spostrzeżenia:

1) płodność i wczesny rozwój zarodka;
2) rozwój zarodka i płodu;
3) rozwój przed- i pourodzeniowy, z uwzględnieniem stanu funkcjonalnego organizmu matki;
4) badania obejmujące podawanie leku potomstwu (zwierzęta niedojrzałe) i dalszą ocenę potomstwa, jeżeli badania takie prowadzono.

Jeżeli zastosowano inny schemat badań, podtytuły przedstawianego tu omówienia należy również odpowiednio zmienić.

2.6.6.7. Tolerancja miejscowa

Jeżeli wykonano badania tolerancji miejscowej, należy je omówić w porządku według gatunku, drogi podania, czasu trwania, podając zwięźle szczegóły dotyczące metodyki i podkreślając istotne spostrzeżenia.

2.6.6.8. Inne badania toksyczności, jeżeli dotyczy

Jeżeli przeprowadzono badania:

1) antygenowość;
2) immunotoksyczność;
3) badania mechanizmu działania, jeżeli nie były omawiane gdzie indziej;
4) uzależnienie;
5) badania metabolitów;
6) badania zanieczyszczeń;
7) inne badania

— należy je omówić; jeżeli dotyczy, należy podać uzasadnienie wykonania badania.

2.6.6.9. Dyskusja i wnioski

Przedstawia się ocenę danych toksykologicznych i omówienie znaczenia wszystkich istotnych spostrzeżeń. Zalecane jest przedstawienie tabel i rycin podsumowujących omawiane informacje.

2.6.6.10. Tabele i ryciny

Tabele i ryciny tekstowe zamieszcza się w tekście lub na końcu streszczenia.

2.6.7. TABELARYCZNE STRESZCZENIE DANYCH TOKSYKOLOGICZNYCH

Wzór tabelarycznego streszczenia danych toksykologicznych określa załącznik B.

ZAŁĄCZNIK A: PRZYKŁADY TABEL I RYCIN DO PISEMNEGO STRESZCZENIA WYNIKÓW

Tabele i ryciny zawarte w załączniku A są umieszczone jedynie jako przykłady. Podmiot odpowiedzialny dostosowuje format tabel i rycin odpowiednio do danego produktu leczniczego.

Piśmiennictwo dotyczące poszczególnych badań umieszcza się w tabeli lub w tekście.

W tabelach podaje się wyniki oceny statystycznej wyników, jeżeli dotyczy.

ZAŁĄCZNIK A:

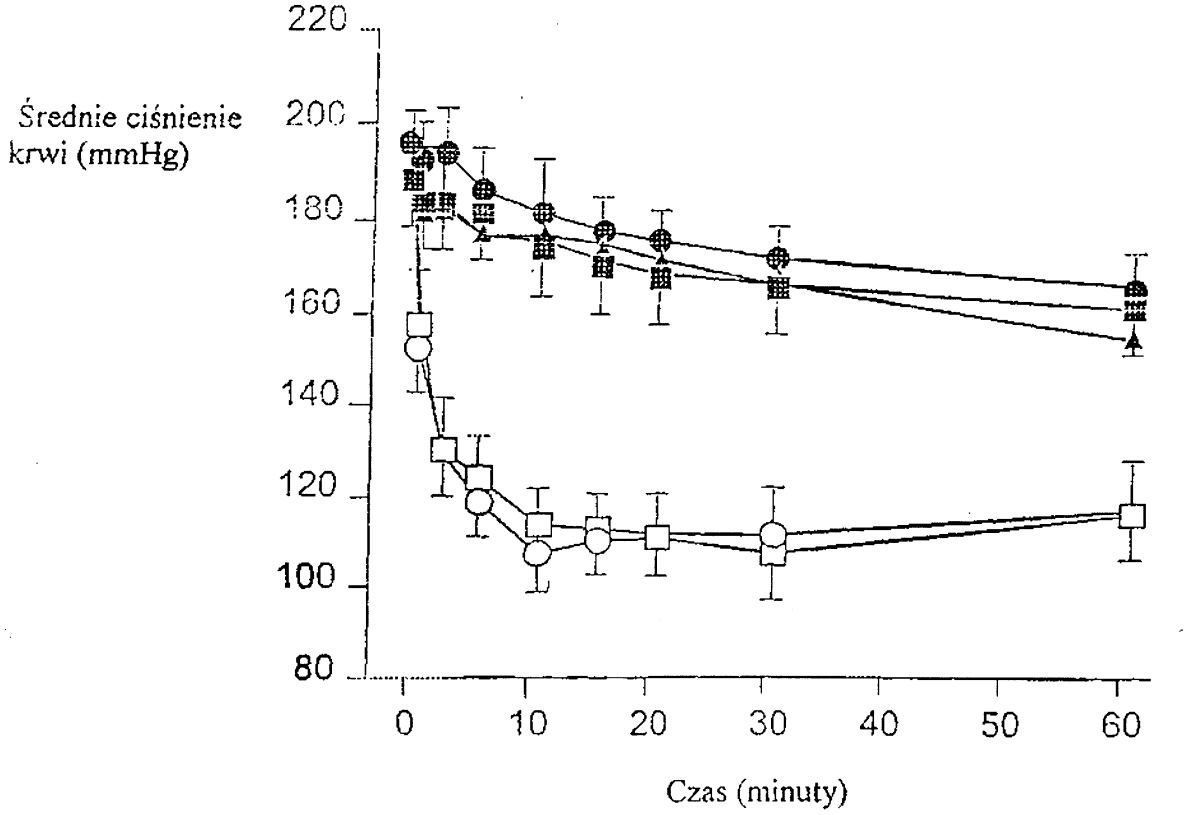
PRZYKŁADY TABEL I RYCIN DO PISEMNEGO STRESZCZENIA WYNIKÓW

Tabela X: Wiązanie X i jego głównych metabolitów oraz związków porównawczych z receptorami X_2 i X_3 człowieka

Związek	X_2 K_i 1(nM)	X_2 K_i2(nM)	X_3 K_i1(nM)	X_3 K_i2(nM)
1	538	2730	691	4550
2	2699	1050	2,0	181
3	578	14,4	141	10400
4	20	100	10,7	7,9
5	2100	3,1	281	28
6	7,5	8,4	44	2,8
7	3,11	3,76	1,94	1,93

K_i1 i K_i2 przedstawiają (odpowiednio) wysokie i niskie powinowactwo miejsc wiążących (dane z badania numer).

Wykres X: Wpływ **przewlekłego** podawania X na **ciśnienie** krwi szczurów SHR[a]



Wpływ przewlekłego podawania X na ciśnienie krwi szczurów SHR[a] [poz. pism.]. **Hipotensyjny efekt działania 5-minutowego wlewu i.v soli fizjologicznej (▲) w porównaniu z wlewem i.v. X, 3mg/kg u szczurów SHR w następstwie wcześniejszego podawania 2 razy na dobę soli fizjologicznej, l ml/kg p.o., przez 7 (•) lub 14 (•) dni lub X, 25 mg/kg p.o., przez 7 (o) lub 14 (□) dni. Analizę istotności statystycznej wyników uzyskanych po wcześniejszym podawaniu soli fizjologicznej dokonano przy p<0,05; wszystkich pozostałych przy p<0,01. Wartości przedstawiono jako średnia + s.e.m. [a] SHR= *spontaneous hyperlensive rat* (n= 5/grupę).**

Tabela X: Niezależne od modelu parametry farmakokinetyczne u myszy po jednorazowym, doustnym podaniu X w dawkach 2, 10 i 30 mg/kg [poz. piśm.]

Parametr (jednostki)	**Parametr (wartość)**					
Płeć	**Samce**			**Samice**		
Dawka (mg/kg)	2	10	30	2	10	30
C_{max} (ng/ml)	4,9	20,4	30,7	5,5	12,9	28,6
T_{max} (h)	0,8	0,4	0,3	0,4	0,5	0,3
AUC_{0-t} (ng·h/ml)	21,6	80,5	267	33,3	80	298
AUC_{0-inf} (ng·h/ml)	28,3	112	297	40,2	90	327
Parametry farmakokinetyczne wyznaczano w osoczu zbieranym od 3 zwierząt dla każdego przedziału czasowego.						

Tabela X: Wydalanie materiału radioaktywnego u samców myszy po jednorazowym podaniu [^{14}C]X [poz. piśm.]

Dawka (mg/kg) / droga podania	Procent podanej dawki		
	Mocz*	**Kał**	**Całkowita^{+}**
2,8 i.v.	88,1 ± 7,4	5,5 ± 0,7	93,6 ± 6,9
8,8 p.o.	89,4 ± 4,7	6,9 ± 1,4	95,3 ± 3,4

Wydalanie oznaczano w ciągu 168 h po podaniu.
Wartości podano jako średnia ± S.D. (n= 5 dla p.o. i 5 dla i.v.)
* - włączając radioaktywność płynu po umyciu klatki (22,1% - dla p.o. i 21,7% - dla i.v.).
+ - włączając radioaktywność organizmów zwierząt.

Tabela X: Stężenie materiału radioaktywnego w tkankach samców szczurów po jednorazowym dożylnym podaniu [^{14}C]X w dawce 1,75 mg/kg [poz. piśm.]

Tkanka	Stężenie (ng /g) *				
	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h
Krew	105	96,6	2,34	2,34	3,65
Osocze	142	175	3,12	nw	nw
Nadnercza	656	49,2	14,3	9,63	nw
Szpik kostny	359	31,5	nw	nw	nw
Mózg	116	9,37	nw	nw	nw
Oczy	124	28,9	4,69	nw	nw
Tkanka tłuszczowa	490	44,0	10,2	6,25	5,47
Serce	105	26,6	nw	nw	nw
Nerki	1280	651	21,6	13,3	9,63
Jelito grube	570	2470	39,3	12,0	nw
Wątroba	875	380	133	87,7	64,6
Płuca	234	59,1	7,55	nw	nw

* - ng X w przeliczeniu na wolną zasadę /g.
n = 5 zwierząt/ przedział czasowy.
nw - nie wykryto.

Tabela X: Wydalanie materiału radioaktywnego u samców szczurów po jednorazowym podaniu [^{14}C]X [poz. piśm.]

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

Wydalanie oznaczano w ciągu 168 h, u szczurów Wistar: wartości podano jako średnie ± S.D. (n=5);
- nie oznaczano; wartość całkowita uwzględnia radioaktywność organizmów zwierząt oraz płynu po umyciu klatki.

Tabela X: Porównawcze zestawienie danych farmakokinetycznych i narażenia układowego u myszy, szczurów, psów i pacjentów po doustnym podaniu X [poz. piśm.]

Gatunek (postać)	Dawka (mg/kg/dobę)	Narażenie układowe (osocze)		Pozycje piśmiennictwa
		C_{max} (ng/ml)	AUC (ng · h/ml)[#]	
Człowiek (tabletki)	0,48[$]	36,7	557	X
Mysz (roztwór)	8,8	68,9 (1,9)*	72,7 (0,2)*	Y
	21,9	267 (7,3)*	207 (0,5)*	
	43,8	430 (11,7)*	325 (0,7)*	
Szczur (roztwór)	50	479 (13,0)*	1580 (2,8)*	Z
Pies (roztwór)	1,5	5,58 (0,2)*	15,9 (<0,1)*	V
	5	24,8 (0,7)*	69,3 (0,1)*	
	15	184 (5,0)*	511 (0,9)*	

Dane dla zwierząt dotyczą samców oraz samic i przedstawiają wyniki po zakończeniu badań po wielokrotnym, codziennym, doustnym podawaniu; przez 60 dni u myszy, 14 dni u szczura i 1 rok u psa. Dane dla człowieka podano po ekstrapolacji znormalizowanej dawki i przedstawiają wyniki uzyskane w badaniach na pacjentach (mężczyźni i kobiety) w następstwie dawkowania 3 razy/dobę.

- AUC_{0-6} u myszy, AUC_{0-t} u szczura i psa oraz (po znormalizowaniu dawki) $AUC_{0-\tau}$ x 24 u człowieka.

$ - całkowita dawka dobowa dla człowieka (przyjmując masę ciała 50 kg).

* - liczby w nawiasach oznaczają współczynnik narażenia zwierząt w porównaniu do narażenia pacjentów.

Tabela X: Częstość występowania zmian proliferacyjnych komórek śródmiąższowych (Leydig'a) u szczurów [poz. piśm.]

Zmiany	Dawki			
	Kontrola	**3 mg/kg**	**30 mg/kg**	**100 mg/kg**
Rozrost (tylko)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Gruczolak (tylko)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Gruczolak + Rozrost	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Całkowita *	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)

* Gruczolak lub/i rozrost.

ZAŁĄCZNIK B:
SZABLONY DO TABELARYCZNEGO STRESZCZENIA DANYCH NIEKLINICZNYCH

2.6.3. Farmakologia
- 2.6.3.1. Farmakologia: przegląd
- 2.6.3.2. Farmakodymanika związana ze wskazaniami*
- 2.6.3.3. Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami*
- 2.6.3.4. Farmakologia bezpieczeństwa
- 2.6.3.4. Farmakodymaniczne interakcje leków*

2.6.5. Farmakokinetyka
- 2.6.5.1. Farmakokinetyka: Przegląd
- 2.6.5.2. Metody analityczne i sprawozdania z walidacji*
- 2.6.5.3. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu jednorazowym
- 2.6.5.4. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu wielokrotnym
- 2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach
- 2.6.5.6. Farmakokinetyka: Wiązanie z białkami osocza
- 2.6.5.7. Farmakokinetyka: Badanie u samic ciężarnych i karmiących
- 2.6.5.8. Farmakokinetyka: Inne badania dotyczące dystrybucji
- 2.6.5.9. Farmakokinetyka: Metabolizm in vivo
- 2.6.5.10. Farmakokinetyka: Metabolizm in vitro
- 2.6.5.11. Farmakokinetyka: Możliwe szlaki metaboliczne u różnych gatunków
- 2.6.5.12. Farmakokinetyka: Indukcja/hamowanie aktywności enzymów metabolizujących lek
- 2.6.5.13. Farmakokinetyka: Wydalanie
- 2.6.5.14. Farmakokinetyka: Wydalanie z żółcią
- 2.6.5.15. Farmakokinetyka: Interakcje lek-lek
- 2.6.5.16. Farmakokinetyka: Inne badania

2.6.7. Toksykologia
- 2.6.7.1. Toksykologia: Przegląd
- 2.6.7.2. Toksykokinetyka: Przegląd badań toksykokinetycznych
- 2.6.7.3. Toksykokinetyka: Przegląd danych toksykokinetycznych

2.6.7.4. Toksykologia: Substancja czynna
2.6.7.5. Toksyczność po podaniu jednorazowym
2.6.7.6. Toksyczność po podaniu wielokrotnym: badania wstępne
2.6.7.7. Toksyczność po podaniu wielokrotnym: badania zasadnicze podstawowe
2.6.7.8. Genotoksyczność: in vitro
2.6.7.9. Genotoksyczność: in vivo
2.6.7.10. Rakotwórczość
2.6.7.11. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa: badania wstępne
2.6.7.12. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa: płodność i wczesny rozwój zarodkowy do implantacji (badania podstawowe)
2.6.7.13. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa — wpływ na rozwój zarodka i płodu
2.6.7.14. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa: wpływ na rozwój przed- i pourodzeniowy z uwzględnieniem stanu funkcjonalnego organizmu matki
2.6.7.15. Tolerancja miejscowa
2.6.7.16. Inne badania toksyczności

Uwaga:

Jeśli przeprowadzono badania na zwierzętach niedojrzałych, wyniki należy stabelaryzować, stosując szablon odpowiedni dla tego typu badań.

* Zamieszczenie streszczenia tabelarycznego jest dowolne. Bardziej przydatne jest zamieszczenie tabel tekstowych i rycin w „Pisemnym streszczeniu danych nieklinicznych."

2.6.3.1. Farmakologia **Przegląd** **Substancja badana** *(1)*

Rodzaj badania	**Badany układ**	**Sposób podawania**	**Wykonawca badania**	**Numer badania** *(4)*	**umiejscowienie** *(3)* **Tom**	**Strona**
Farmakodynamika związana ze wskazaniami *(2)*						
Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami						
Farmakologia bezpieczeństwa						
Farmakodynamiczne interakcje leków						

Uwagi: (1) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(2) jedno badanie należy umieścić w jednej linii, zgodnie z kolejnością w CTD. W badaniach zgodnych z zasadami GLP należy podać informację o tym w stopce.
(3) należy zaznaczyć umiejscowienie w CTD.
(4) lub numer sprawozdania (we wszystkich tabelach).

2.6.3.4. Farmakologia bezpieczeństwa *(1)* **Substancja badana *(2)***

Narząd Układy badane	Gatunek/ Szczep	Sposób podawania	Dawki[a] (mg/kg)	Płeć, Ilość /grupę	Istotne spostrzeżenia	Zgodność Z GLP	Numer badania *(3)*

Uwagi: (1) należy uwzględnić w tej części wszystkie badania dotyczące farmakologii bezpieczeństwa.
(2) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(3) lub numer sprawozdania (we wszystkich tabelach).
a – dotyczy pojedynczej dawki, jeżeli nie podano inaczej.

2.6.5.1. Farmakokinetyka **Przegląd** **Substancja badana** *(1)*

Rodzaj badania	Badany układ	Sposób podawania	Wykonawca badania	Numer badania	umiejscowienie Tom	umiejscowienie Strona *(3)*
Wchłanianie *(2)*						
Dystrybucja						
Metabolizm						
Wydalanie						
Farmakokinetyczne interakcje leków						
Inne badania						

Uwagi: (1) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(2) jedno badanie należy umieścić w jednej linii, zgodnie z kolejnością w CTD. W badaniach zgodnych z zasadami GLP należy podać informację o tym w stopce.
(3) należy zaznaczyć umiejscowienie w CTD.

2.6.5.3.Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu jednorazowej dawki

Substancja badana: *(1)*

Umiejscowienie w CTD: tom strona
Numer badania

Gatunki				
	(4)			
Płeć (M/F)/ilość zwierząt				
Warunki podania (na czczo/po karmieniu)				
Vehiculum/postać				
Sposób podawania				
Dawka (mg/kg)				
Próba badana (np. pełna krew, osocze, surowica)				
Związek oznaczany				
Metoda oznaczenia *(2)*				
Parametry farmakokinetyczne:				

Dodatkowe informacje : *(3)*

Uwagi: (1) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(2) na przykład HPLC, LSC z zastosowaniem związku znakowanego węglem ^{14}C.
(3) na przykład, tekst zawierający podsumowanie wyników, różnice gatunkowe, zależność od dawek lub specjalny komentarz.
(4) jedna kolumna powinna zawierać wyniki jednego badania. W celu porównania wyników należy zamieścić dane dotyczące farmakokinetyki u człowieka po podaniu najwyższych zalecanych dawek.

2.6.5.4. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu wielokrotnym **Substancja badana:**

[Dane mogą być podane w formie tabelarycznej tak jak w p. 2.6.5.3, jeżeli dotyczy]

Format A

Substancja badana:

2.6.5.5.Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach

Umiejscowienie w CTD: tom strona
Numer badania

Gatunki:
Płeć (M/F)/ilość zwierząt:
Warunki podania (na czczo/ po karmieniu):
Vehiculum /postać:
Sposób podawania:
Dawka (mg/kg):
Izotop promieniotwórczy:
Aktywność właściwa:
Czas pobierania prób:

Tkanki/narządy	**Stężenie (jednostka)**					
	T(1)	**T(2)**	**T(3)**	**T(4)**	**T(5)**	**$t_{1/2}$**

Dodatkowe informacje:

Alternatywny Format B

Substancja badana:

2.6.5.5.Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach

Umiejscowienie w CTD: tom strona
Numer badania

Gatunki:

Płeć (M/F)/ilość zwierząt:
Warunki podania (na czczo/ po karmieniu):
Vehiculum /postać:
Sposób podawania:
Dawka (mg/kg):
Izotop promieniotwórczy:
Aktywność właściwa:
Związek oznaczany/metoda oznaczania (jednostki)
Czas pobierania prób

Tkanki/narządy	C_1		Ostatni przedział czasowy			AUC	$t_{½}$
	Stęż.	T/O[1)]	Stęż.	T/O[1)]	czas		
	------	------	----------	----------	----------	_____	_____

Dodatkowe informacje:

1) **[Tkanka] / [Osocze]**

2.6.5.6. Farmakokinetyka: Wiązanie z białkami osocza

Substancja badana:

Badany układ:
Rodzaj białka / warunki badania / metoda

Gatunek	Stężenie badane	% frakcji związanej	Badanie Nr	Umiejscowienie w CTD: Tom	strona

Dodatkowe informacje:

2.6.5.7. Farmakokinetyka: Badanie u samic ciężarnych i karmiących *(1)*

Substancja badana: *(2)*

Umiejscowienie w CTD: Tom strona
Nr badania

Przechodzenie przez łożysko

Gatunek:					
Dzień ciąży/ilość zwierząt:					
Vehiculum/postać					
Sposób podawania:					
Dawka (mg/kg)					
Związek oznaczany:					
Metoda oznaczania:					
Czas (h)					
Stężenie/ilość (% dawki)	_____	_____	_____	_____	_____
Samica *(3)*					
Płód *(3)*					

Dodatkowe informacje:

(1) w tabeli należy zamieścić również dane uzyskane w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję.
(2) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(3) należy podać nazwy badanych tkanek (np. osocze u samic, stężenia w tkankch płodu).

2.6.5.7. (cd.) Farmakokinetyka: Badanie u samic ciężarnych i karmiących *(1)*

Substancja badana: *(2)*

Umiejscowienie w CTD: Tom strona

Przenikanie do mleka **Nr badania**

Gatunek:
Data laktacji/ilość zwierząt:
Warunki podania (na czczo/po karmieniu):
Vehiculum/postać:
Sposób podawania:
Dawka (mg/kg):
Związek oznaczany:
Metoda oznaczania:

Czas (h):					
Stężenie:					
Mleko:					
Osocze					
Mleko/osocze					
Noworodki:					

Dodatkowe informacje:

(1) w tabeli należy zamieścić nawet dane uzyskane w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję.
(2) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(3) należy podać nazwy badanych tkanek (np. osocze u samic, stężenia w tkankch płodu).

2.6.5.8. Farmakokinetyka: Inne badanie dotyczące dystrybucji

Substancja badana:

2.6.5.9. Farmakokinetyka: Metabolizm in vivo **Substancja badana:**

Płeć (M/F)/ilość zwierząt:
Warunki podania (na czczo/po karmieniu):
Vehiculum/postać:
Sposób podawania:
Dawka (mg/kg):
Izotop promieniotwórczy:
Aktywność właściwa:

				% związku w próbie			Umiejscowienie w CTD		
Gatunki:	**Próba**	**Czas pobrania prób**	**% dawki w próbie**	**Związek macierzysty**	**M1**	**M2**	**Badanie Nr**	**Tom**	**strona**
	Osocze								
	Mocz								
	Żółć								
	Kał								
	Osocze								
	Mocz								
	Żółć								
	Kał								
	Osocze								
	Mocz								
	Żółć								
	Kał								

Dodatkowe informacje:
Uwagi: *należy włączyć dane dotyczące człowieka w celu ich porównania (jeżeli są dostępne).*

2.6.5.10. Farmakokinetyka: Metabolizm in vitro

Substancja badana:
Umiejscowienie w CTD: Tom Strona
Numer badania

Badany układ:

Czas					
Stężenie:					
Związki					
Macierzysty					
M-1					
M-2					

Dodatkowe informacje:

Uwagi: *należy włączyć dane dotyczące człowieka w celu ich porównania (jeżeli są dostępne).*

2.6.5.11. Farmakokinetyka: Możliwe szlaki metaboliczne u różnych gatunków **Substancja badana:**

(podać schemat możliwych szlaków metabolicznych z zaznaczeniem, która przemiana metaboliczna zachodzi u którego gatunku zwierząt)

2.6.5.12. Farmakokinetyka: Indukcja/hamowanie aktywności enzymów metabolizujących lek

Substancja badana:

Umiejscowienie w CTD: Tom strona
Numer badania

Uwaga: dotyczy tylko badań nieklinicznych

Rodzaj badania:

Metoda:

Wyniki zestawione w tabelach:

Dodatkowe informacje:

2.6.5.13. Farmakokinetyka: Wydalanie **Substancja badana: *(1)***

Gatunek												
Płeć (M/F) / ilość zwierząt	*(3)*											
Warunki podania (na czczo/po karmieniu)												
Vehiculum/postać												
Sposób podawania												
Dawka (mg/kg)												
Związek oznaczany												
Metoda oznaczania												
Droga wydalania *(4)*	**Mocz**	**Kał**	**Razem**	**Mocz**	**Kał**	**Razem**	**Mocz**	**Kał**	**Razem**	**Mocz**	**Kał**	**Razem**
Czas												
0 – T h												

Numer badania

Umiejscowienie w CTD: Tom strona

Dodatkowe informacje: *(2)*

Uwagi: *(1) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).*

(2) na przykład, tekst zawierający podsumowanie wyników, różnice zależne od płci, zależność od dawek lub odpowiedni komentarz.

(3) jedna kolumna powinna zawierać wyniki jednego badania. W celu porównania wyników należy zamieścić dane dotyczące farmakokinetyki u człowieka po podaniu najwyższych zalecanych dawek. Tabelę można połączyć z tabelą dotyczącą wchłaniania (jeśli stosowne).

(4)należy uwzględnić inne drogi wydalania (np. z żółcią, z powietrzem wydechowym), jeżeli wykonano takie badanie.

2.6.5.14. Farmakokinetyka: Wydalanie z żółcią

Substancja badana:

[Dane należy podać w tabeli w formacie jak w p. 2.6.5.13, jeśli stosowne]

2.6.5.15. Farmakokinetyka: Interakcje lek - lek

Substancja badana:

Umiejscowienie w CTD: Tom strona
Numer badania

Rodzaj badania:

Metoda:

Tabelaryczne zestawienie wyników:

Dodatkowe informacje:

2.6.5.16. Farmakokinetyka: Inne badania

Substancja badana:

Umiejscowienie w CTD: Tom strona
Numer badania

Rodzaj badania:

Metoda:

Tabelaryczne zestawienie wyników:

Dodatkowe informacje:

2.6.7.1. Toksykologia **Przegląd** **Substancja badana:** *(1)*

Rodzaj badania	Gatunek i szczep	Sposób podawania	Czas trwania dawkowania	Dawki (mg/kg)[a]	Zgodność z GLP	Wykonawca badania	Numer badania	Umiejscowienie Tom Strona *(3)*
Toksyczność po podaniu jednorazowym	*(2)*							
Toksyczność po podaniu wielokrotnym								
Badanie genotoksyczności								
Badanie rakotwórczości								
Badanie wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa								
Tolerancja miejscowa								
Inne badania toksyczności								

Uwagi: (1) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(2) jedno sprawozdanie z badania toksykologicznego należy umieścić w jednej linii, zgodnie z kolejnością występującą w CTD.
(3) należy zaznaczyć umiejscowienie w CTD.

[a] O ile nie podano w innych jednostkach. W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym dawkę NOAEL należy podkreślić (NOAEL – najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych).

2.6.7.2. Toksykokinetyka **Przegląd badań toksykokinetycznych** **Substancja badana:** *(1)*

Rodzaj badania *(2)*	Układ badany	Sposób podawania	Dawki (mg/kg)	Zgodność z GLP	Numer badania	Umiejscowienie Tom *(3)*	strona

Uwagi: (1) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(2) jedno sprawozdanie z badania toksykokinetycznego należy umieścić w jednym wierszu, zgodnie z kolejnością występującą w CTD.
(3) należy zaznaczyć umiejscowienie w CTD wyników tego badania.

2.6.7.3. Toksykokinetyka **Przegląd danych toksykokinetycznych** **Substancja badana:** *(1)*

(2)

Uwagi: (1) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

(2) 1 – 3-stronicowe streszczenie (tabele i/lub wykresy) danych toksykokinetycznych (wyznaczonych w stanie równowagi) należy wykonać w formacie, który ułatwiałby porównanie danych pomiędzy gatunkami, z włączeniem danych uzyskanych u człowieka.

2.6.7.4. Toksykologia **Substancja czynna** **Substancja badana:** *(1)*

Seria Nr	**Czystość %**	**Zidentyfikowane zanieczyszczenia ( )**	**Numer badania**	**Rodzaj badania**
PROPONOWANE OZNAKOWANIE SERII				
(2)				*(3)*

Uwagi: (1) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(2) wszystkie serie użyte w badaniach toksykologicznych należy podać w odpowiedniej chronologicznej kolejności.
(3) należy podać badania toksykologiczne, w których zastosowano daną serię preparatu.

2.6.7.5. Toksyczność po podaniu jednorazowym *(1)* **Substancja badana:** *(2)*

Gatunek/ Szczep	Sposób podawania (vehiculum/ postać)	Dawki (mg/kg)	Płeć oraz Ilość /grupę	Najwyższa dawka, po której nie stwierdzono śmierci zwierząt	Prawdopodobna dawka śmiertelna (mg/kg)	Istotne spostrzeżenia	Numer badania

Uwagi: (1) Wszystkie badania toksyczności po podaniu jednorazowym należy wyszczególnić w kolejności, w której występują w CTD. W stopce tekstu należy podać szczególne cechy, takie jak np. inny niż zwykle wiek zwierząt.

(2) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

2.6.7.6. Toksyczność po podaniu wielokrotnym **Badania wstępne** *(1)* **Substancja badana:** *(2)*

Gatunek/ Szczep	Sposób podawania (vehiculum/ postać)	Czas trwania dawkowania	Dawki (mg/kg)	Płeć oraz Ilość /grupę	NOAEL[a] (mg/kg)	Istotne spostrzeżenia	Numer badania

Uwagi: (1) Wszystkie badania toksyczności po podaniu wielokrotnym (łącznie z badaniami dotyczącymi ustalania zakresu dawkowania), inne niż określone przez ICH Guidance M3 Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals *(November 1997), należy wyszczególnić w podsumowaniu w kolejności występującej w CTD. W stopce tekstu należy podać szczególne cechy, takie jak np. inny niż zwykle wiek zwierząt.*

(2) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

a - *No Observed Adverse Effect Level (najwyższa dawka niewywołująca efektów szkodliwych).*

2.6.7.7. ***(1)*** **Toksyczność po podaniu wielokrotnym** ***(2)*** **Tytuł sprawozdania:** **Substancja badana:** ***(3)***

Gatunek / szczep: **Czas trwania dawkowania:** **Numer badania:**
Początkowy wiek zwierząt: **Czas obserwacji po zakończeniu dawkowania:** **Umiejscowienie w CTD:** tom strona
Data podania pierwszej dawki: **Sposób podawania:**
Vehiculum/postać: **Zgodność z GLP:**

Szczególne cechy badania:
Najwyższa dawka niewywołująca efektów szkodliwych (NOAEL):

Dawka dzienna (mg/kg)	0 (kontrola)							
Ilość zwierząt	M	F	M	F	M	F	M	F
Toksykokinetyka: AUC ( ) ***(4)***	*(5)*							
Istotne spostrzeżenia								
Zwierzęta padłe / uśmiercone ze względów etycznych								
Masa ciała (% [a])								
Spożycie paszy (% [a])	*(5)*							
Spożycie wody ( )	*(5)*							
Objawy kliniczne								
Oftalmoskopia								
Elektrokardiografia								

\- brak istotnych spostrzeżeń . + łagodne ++ średnie +++ znaczne *(6)*
(7) * - $p<0.05$ ** - $p<0.01$
[a] - Po zakończeniu dawkowania. W grupach kontrolnych należy podać wartości średnie w grupie. W grupach badanych należy podać różnicę w porównaniu z kontrolą wyrażoną w procentach. Obliczenie istotności statystycznej tych różnic należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

(ciąg dalszy na następnej stronie)

2.6.7.7 *(1)* **Toksyczność po podaniu wielokrotnym** **Numer badania (ciąg dalszy)**

Dawka dzienna (mg/kg)	0 (kontrola)							
Ilość zwierząt	M	F	M	F	M	F	M	F
Hematologia								
Badania biochemiczne surowicy								
Badanie moczu								
Masa narządów [a] (%)								
Patologia stwierdzona makroskopowo								
Histopatologia								
Badania dodatkowe								
Ocena po zakończeniu podawania								
Liczba zwierząt poddanych badaniu								

(8) (9)

\- brak istotnych spostrzeżeń .

(7) * - $p<0.05$ ** - $p<0.01$

[a] - Należy podać różnice bezwzględnej oraz względnej masy narządów w porównaniu z kontrolą, z zaznaczeniem kierunku zmian. Liczba oznacza różnicę wyrażoną w procentach i dotyczy bezwzględnej masy narządów.

Uwagi do tabeli 2.6.7.7

(1) Tabele należy kolejno numerować (np. 2.6.7.7 A, 2..3. 7.7 B, 2.6.7.7 C).
(2) *Wyniki każdego badania toksyczności po podaniu wielokrotnym należy podać w jednej tabeli (dotyczy badania toksyczności po podaniu wielokrotnym określonego przez ICH Guidance M3* Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals *(November 1997), jak również dotyczy jakichkolwiek innych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, które mogą być zaliczone do podstawowych badań toksyczności.*
(3) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(4) AUC w stanie równowagi, Cmax, Css lub inne uzupełniające dane toksykokinetyczne. Jeżeli dane toksykokinetyczne zostały wyznaczone w oddzielnym badaniu, należy podać numer badania w stopce.
(5) NALEŻY UMIEŚCIĆ JEDYNIE ISTOTNE SPOSTRZEŻENIA. Jeżeli istotne zmiany dotyczyły dodatkowych parametrów (innych niż wymienione we wzorze tabeli), należy również je umieścić w tej tabeli.
(6) Lub inna skala, jeżeli jest odpowiednia.
(7) Należy podać zastosowane metody analizy statystycznej.
(8) Wszyskie parametry, w których występują jeszcze zmiany zależne od podanego związku, należy wyszczególnić. Należy pominąć tę część tabeli, jeżeli w badaniu nie wykonano oceny toksyczności po zakończeniu dawkowania.
(9) Jeżeli dotyczy, należy osobno podać informację odnośnie do zwierząt, u których wcześniej wykonano sekcję.

2.6.7.8 *(1)* **Genotoksyczność: in vitro**

Tytuł sprawozdania:

Substancja badana: *(2)*

Test indukcji:
Gatunek/Szczep:
Układ metabolizujący:
Vehiculum: **Dla substancji badanej:**
Warunki badania:
Działanie cytotoksyczne:
Działanie genotoksyczne:

Liczba niezależnych badań:
Liczba powtórzonych oznaczeń:
Liczba badanych komórek/ kolonii:
Dla kontroli pozytywnej:

Nr badania
Umiejscowienie w CTD: tom, str.

Zgodność z GLP:
Data badania:

Aktywacja metaboliczna	**Substancja badana**	Stężenie lub dawka (*(3)*)
Bez aktywacji		
		(4)
Z aktywacją		

Uwagi:
(1) Tabele należy numerować kolejno (np. 2.6.7.8A, 2.6.7.8B). Wyniki powtórzonych badań należy przedstawić na kolejnych stronach.
(2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(3) Należy podać jednostki.
(4) Jeśli występuje precypitacja, należy podać w przypisie.
(5) Należy podać metody analizy statystycznej.

(5) * - p<0,05 ** - p<0,01

2.6.7.9 *(1)* Genotoksyczność: in vivo

Tytuł sprawozdania:

Substancja badana: *(2)*

Test indukcji:
Gatunek/Szczep:
Wiek:
Komórki badane:
Liczba badanych komórek/zwierzę:
Cechy szczególne badania:
Działanie toksyczne/cytotoksyczne:
Działanie genotoksyczne:
Potwierdzenie narażenia:

Schemat podawania:
Czas pobierania prób:
Sposób podawania:
Vehiculum/Postać:

Nr badania
Umiejscowienie w CTD: tom, str.

Zgodność z GLP:
Data podawania:

Substancja badana	Dawka (mg/kg)	Liczba zwierząt

Uwagi:
(1) Tabele należy numerować kolejno (np. 2.6.7.9A, 2.6.7.9B).
(2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).
(3) Należy podać metody analizy statystycznej.

(3) * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$

2.6.7.10 *(1)* **Rakotwórczość**

Tytuł sprawozdania:

Substancja badana: *(2)*

Gatunek/Szczep:
Wiek na początku badania:
Data podania pierwszej dawki:

Okres podawania:
Sposób podawania:
Vehiculum/Postać:
Grupy kontrolne:

Nr badania
Umiejscowienie w CTD: tom, str.

Zgodność z GLP:

Podstawa wyboru największej dawki: *(3)*

Cechy szczególne badania:

Dawka dobowa (mg/kg)	0 (kontrola)							
Płeć	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toksykokinetyka: AUC ( ) *(4)*								
Liczba zwierząt								
Na początku badania								
Padłe/uśmiercone ze względów etycznych								
Uśmiercone na końcu badania								
Przeżycie (%)								
Masa ciała (%[a])	*(5)*							
Spożycie paszy (%[a])								

(6) * - p<0,05 ** - p<0,01

[a] - Po 6 miesiącach. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Istotność statystyczną oparto na faktycznych danych (nie na różnicach procentowych).

(cdn.)

2.6.7.10 *(1)* Rakotwórczość **Badanie nr (cd.)**

Dawka dobowa (mg/kg)	0 (kontrola)							
Liczba zwierząt	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**
Liczba zwierząt ze zmianami nowotworowymi:								
(7)								
Istotne spostrzeżenia:								
Patologia stwierdzona makroskopowo								
Histopatologia – zmiany nienowotworowe								

- Brak istotnych spostrzeżeń.
* - p<0,05 ** - p<0,01

Uwagi do tabeli 2.6.7.10:

(1) Tabele należy numerować kolejno (np. 2.6.7.10A, 2.6.7.10B). Jedna tabela dotyczy każdego badania rakotwórczości.

(2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

(3) Z ICH Guidance SIC Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals *(March 1995).*

(4) Dane toksykokinetyczne w stanie równowagi, AUC, Cmax, Css lub inne uzasadniające badanie. Jeśli dane pochodzą z niezależnego badania, należy podać w przypisie Nr badania.

(5) Należy wymienić w tabeli dodatkowe parametry, jeśli wskazują na zmiany zależne od leku. W przypisach należy wtedy podać niezbędne, dodatkowe informacje o zastosowanych testach lub ich wynikach.

(6) Należy podać metody analizy statystycznej.

(7) Najpierw należy wymienić zmiany zależne od leku. Następnie, wymieniając inne zmiany, należy zachować kolejność alfabetyczną narządów i/lub tkanek.

2.6.7.11 Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa **Badania wstępne:** *(1)* **Substancja badana:** *(2)*

Gatunek/ Szczep	Sposób podawania Vehiculum/Postać	Okres podawania	Dawka mg/kg	Liczba zwierząt/grupę	Istotne spostrzeżenia	Nr badania

Uwagi:

(1) Wszystkie badania toksycznego wpływu na reprodukcję (włączając w to wszystkie istotne obserwacje związane z badaniami) inne badania zgodne z zasadami GLP i określone przez *M3 Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals, November 1997,* należy przedstawić w tej samej kolejności jak w CTD.

(2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

2.6.7.12 *(1)* **Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa - płodność i wczesny rozwój zarodkowy do implantacji** *(3)*
Model podobny do ICH 4.1.1?:
Gatunek/Szczep:
Wiek na początku badania:

Data podania pierwszej dawki:
Szczególne cechy badania:
Dawka niewywołująca efektów szkodliwych:
F_0 samce:
F_0 samice:
F_1 mioty:

Tytuł sprawozdania:

Okres podawania: M:
F:

Dzień kojarzenia: *(8)*
Dzień cesarskiego cięcia:
Metoda podawania:
Vehiculum/Postać:

Substancja badana: *(2)*

Nr badania
Umiejscowienie w CTD: tom, str.

Zgodność z GLP:

Dawka dobowa (mg/kg)	**0 (kontrola)**
Samce Toksykokinetyka: AUC *(4)*	
Liczba zwierząt	
Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	
Obserwacje kliniczne:	
Wyniki sekcji	
Masa ciała (%[a])	
Spożycie paszy (%[a])	
Średnia liczba dni przed kojarzeniem	
Liczba samców kojarzonych	
Liczba płodnych samców	*(5)*

- Brak istotnych spostrzeżeń. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne *(6)*
(7) * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$
a - Po 4 tygodniach podawania. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Istotność statystyczną oparto na faktycznych danych (nie na różnicach procentowych).
(cdn.)

2.6.7.12 *(1)* **Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa** **(cd.)**

Nr badania

Dawka dobowa (mg/kg) **0 (kontrola)**

Samice Toksykokinetyka: AUC *(4)*

Liczba zwierząt
Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych
Obserwacje kliniczne:
Wyniki sekcji
Masa ciała przed kojarzeniem (%[a])
Masa ciała w ciąży (%[a])
Spożycie paszy przed kojarzeniem (%[a])
Spożycie paszy w ciąży (%[a])
Średnia liczba cykli rujowych/14 dni
Średnia liczba dni przed kojarzeniem
Liczba samic z nasieniem w pochwie
Liczba ciężarnych samic
Liczba poronień łącznie z liczbą całkowitych resorpcji miotów
Średnia liczba ciałek żółtych
Średnia liczba implantacji
Średni % strat przedimplantacyjnych
Średnia liczba żywych zarodków
Średnia liczba resorpcji
Liczba martwych zarodków
Średni % strat poimplantacyjnych

- Brak istotnych spostrzeżeń. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne *(6)*

(7) * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$

a - Na końcu okresu przed kojarzeniem lub ciąży. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Istotność statystyczną oparto na faktycznych danych (nie na różnicach procentowych).

Uwagi do tabeli 2.6.7.12, 2.6.7.13, 2.6.7.14:

(1) Tabele należy numerować kolejno (np. 2.6.7.12A, 2.6.7.12B, 2.6.7.13A, 2.6.7.13 B), jeśli istnieje wiele badań tego typu.

(2) Nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

(3) Tabele należy odpowiednio zmodyfikować w przypadku zmodyfikowanego modelu.

(4) Dane toksykokinetyczne w stanie równowagi, AUC, Cmax lub inne uzasadniające wartość badania. Jeśli dane pochodzą z niezależnego badania, należy podać w przypisie Nr badania.

(5) W PODANYCH WZORACH PRZEDSTAWIONO PRZYKŁADOWY SPOSÓB PREZENTOWANIA WYNIKÓW. POWINNY BYĆ ONE PRZEDSTAWIONE ODPOWIEDNIO DO DANEGO BADANIA, A W ICH PREZENTACJI NALEŻY UWZGLĘDNIĆ ANALIZĘ STATYSTYCZNĄ I SCHEMAT BADANIA. W tabeli należy wymienić dodatkowe parametry, jeśli wskazują na zależne od leku zmiany. W przypisach należy wtedy podać niezbędne, dodatkowe informacje o modelu, zastosowanych testach lub ich wynikach.

(6) Inna skala, jeśli właściwe.

(7) Należy podać metody analizy statystycznej.

(8) Należy podać dzień kojarzenia (np. Dzień 0 lub Dzień 1).

2.6.7.13 *(1)* Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa - wpływ na rozwój zarodka i płodu *(3)*

Tytuł sprawozdania:

Substancja badana: *(2)*

Model podobny do ICH 4.1.3?:

Okres podawania:

Nr badania

Gatunek/Szczep:

Wiek na początku badania:

Umiejscowienie w CTD: tom, str.

Dzień kojarzenia: *(8)*

Data podania pierwszej dawki:

Dzień cesarkiego cięcia:

Zgodność z GLP:

Szczególne cechy badania:

Sposób podawania:

Dawka niewywołująca efektów szkodliwych:

Vehiculum/Postać:

F_0 samice:

F_1 mioty:

Dawka dobowa (mg/kg)	**0 (kontrola)**
Samice/Matki Toksykokinetyka: AUC ( ) *(4)*	
Liczba ciężarnych samic	
Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	*(5)*
Liczba poronień lub całkowita liczba resorpcji miotu	
Obserwacje kliniczne:	
Wyniki sekcji	
Masa ciała (%[a])	
Spożycie paszy (%[a])	
Średnia liczba ciałek żółtych	
Średnia liczba implantacji	
Średni % strat przedimplantacyjnych	

- Brak istotnych spostrzeżeń. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne *(6)* C – dzień ciąży

(7) * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$

a - Na końcu okresu podawania. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Istotność statystyczną oparto na faktycznych danych (nie na różnicach procentowych).

(cdn.)

2.6.7.13 *(1)* **Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa** **(cd.)**

Nr badania

Dawka dobowa (mg/kg)	**0 (kontrola)**
Mioty: Liczba badanych miotów	
Liczba żywych płodów	
Średnia liczba resorpcji	
Liczba miotów z martwymi płodami	
Średni % strat poimlantacyjnych	
Średnia masa ciała płodu (g)	
Stosunek płci płodów (% samców)	
Wady rozwojowe płodu:	
Patologia stwierdzona makroskopowo	
Zmiany zewnętrzne	
Wady rozwojowe narządów wewnętrznych	
Wady rozwojowe kośćca	
Całkowita liczba płodów (miotów) z wadami rozwojowymi	

- Brak istotnych spostrzeżeń.
  * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$

2.6.7.14 *(1)* **Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa – wpływ na rozwój przed- i pourodzeniowy oraz stan funkcjonalny organizmu matki** *(3)*

Tytuł sprawozdania:

Substancja badana: *(2)*

Model podobny do ICH 4.1.2?:
Gatunek/Szczep:
Wiek na początku badania:

Okres podawania:

Nr badania
Umiejscowienie w CTD: tom, str.

Data podania pierwszej dawki:
Szczególne cechy badania:
Dawka niewywołująca efektów szkodliwych:
F_0 samice:
F_1 samce:
F_1 samice:

Dzień kojarzenia: *(8)*
Sposób podawania:
Vehiculum/Postać:
Mioty zbiorcze/indywidualne:

Zgodność z GLP:

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**
F_0 samice:	Toksykokinetyka: AUC ( ) *(4)*	
	Liczba ciężarnych samic	
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	
	Liczba poronień łącznie z liczbą całkowitych resorpcji miotów	
	Obserwacje kliniczne:	
	Wyniki sekcji	
	Masa ciała w ciąży (%[a])	*(5)*
	Masa ciała w okresie laktacji (%[a])	
	Spożycie paszy w ciąży (%[a])	
	Spożycie paszy w okresie laktacji (%[a])	
	Średni okres trwania ciąży (dni)	
	Nieprawidłowy poród	

- Brak istotnych spostrzeżeń. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne *(6)* C = dzień ciąży L = dzień laktacji
(7) * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$
a - Na końcu okresu ciąży lub laktacji. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Opracowanie znamienności statystycznej oparto na podstawie konkretnych danych (nie w oparciu o procentowe różnice). (cdn.)

2.6.7.14 *(1)* **Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa** **(cd.)** **Nr badania**

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**
F_1 mioty: (Przed odsadzeniem)	Liczba badanych miotów	
	Średnia liczba implantacji	
	Średnia liczba noworodków/miot	
	Średnia liczba żywych noworodków/miot	
	Liczba miotów z martwymi noworodkami	
	Przeżycie pourodzeniowe do 4 dnia	
	Przeżycie pourodzeniowe do odsadzenia	
	Całkowita liczba strat miotów	
	Zmiana masy ciała noworodków[a] (g)	
	Stosunek płci noworodków (% samców)	
	Obserwacje kliniczne u noworodków	
	Wyniki sekcji noworodków	
F_1 samce: (Po odsadzeniu)	Liczba badanych samców	
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	
	Obserwacje kliniczne:	
	Wyniki sekcji	
	Zmiana masy ciała[b] (g)	
	Spożycie paszy (%[b])	
	Odwiedzenie napletka	
	Funkcje czuciowe	
	Aktywność ruchowa	
	Uczenie się i zapamiętywanie	
	Średnia liczba dni przed kojarzeniem	
	Liczba samców kojarzonych	
	Liczba samców płodnych	

- Brak dodatkowych obserwacji. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne *(6)*
(7) * - p<0,05 ** - p<0,01

a. Od urodzenia do odsadzenia.
b. Od odsadzenia do czasu kojarzenia.
c. Po odsadzeniu. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Opracowanie znamienności statystycznej oparto na podstawie konkretnych danych (nie w oparciu o procentowe różnice). (cdn.)

2.6.7.14 *(1)* **Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa** **(cd.)** **Nr badania**

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**
F_1 samice: (Po odsadzeniu)	Liczba badanych samic	
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	
	Obserwacje kliniczne:	
	Wyniki sekcji	
	Zmiana masy ciała przed kojarzeniem[a] (g)	
	Zmiana masy ciała w ciąży (g)	
	Spożycie paszy przed kojarzeniem (%[b])	
	Spożycie paszy w ciąży (%[a])	
	Średni wiek drożności pochwy (dni)	
	Funkcje czuciowe	
	Aktywność ruchowa	
	Uczenie się i zapamiętywanie	
	Średnia liczba dni przed kojarzeniem	
	Liczba samic z nasieniem w pochwie	
	Średnia liczba ciężarnych samic	
	Średnia liczba ciałek żółtych	
	Średnia liczba implantacji	
	Średni % strat przedimplantacyjnych	
F_2 mioty:	Średnia liczba żywych zarodków/miot	
	Średnia liczba resorpcji	
	Liczba miotów z martwymi zarodkami	
	Liczba martwych zarodków	
	Średni % strat poimlantacyjnych	
	Masa ciała płodów (g)	
	Stosunek płci płodów (% samców)	
	Wady rozwojowe płodu	

\- Brak istotnych spostrzeżeń. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne *(6)*

(7) * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$

a - Od odsadzenia do czasu kojarzenia.

b - Na końcu okresu przed kojarzeniem lub ciąży. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Opracowanie znamienności statystycznej oparto na podstawie konkretnych danych (nie w oparciu o procentowe różnice).

(cdn.)

2.6.7.14 *(1)* **Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa** **(cd.)** **Nr badania**

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**
F_1 samice:		
(Po odsadzeniu)	Liczba badanych samic	
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	
	Obserwacje kliniczne:	
	Wyniki sekcji	
	Zmiana masy ciała przed kojarzeniem[a] (g)	
	Zmiana masy ciała w ciąży (g)	
	Spożycie paszy przed kojarzeniem (%[b])	
	Spożycie paszy w czasie ciąży (%[a])	
	Średni wiek drożności pochwy (dni)	
	Funkcje czuciowe	*Uwaga:*
	Aktywność ruchowa	*Alternatywa*
	Uczenie się i zapamiętywanie	*naturalnego porodu*
	Średnia liczba dni przed kojarzeniem	
	Liczba samic z nasieniem w pochwie	
	Liczba ciężarnych samic	
	Średni okres trwania ciąży	
	Nieprawidłowy poród	
F_2 mioty:	Liczba badanych miotów	
	Średnia liczba implantacji Średnia liczba noworodków/miot	
	Średnia liczba noworodków/miot	
	Średnia liczba żywych noworodków/miot	
	Liczba miotów martwych noworodków/miot	
	Przeżycie pourodzeniowe do 4 dnia	
	Przeżycie pourodzeniowe do odsadzenia	
	Zmiana masy ciała noworodków[a] (g)	
	Stosunek płci noworodków (% samców)	
	Obserwacje kliniczne noworodków	
	Wyniki sekcji noworodków	

- Brak istotnych spostrzeżeń. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne *(6)*

(7) * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$

a - Od urodzenia do czasu kojarzenia.

b - Na końcu okresu przed kojarzeniem lub ciąży. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Opracowanie znamienności statystycznej oparto na podstawie konkretnych danych (nie w oparciu o procentowe różnice).

2.6.7.15. Tolerancja miejscowa *(1)* **Substancja badana:** *(2)*

Gatunek/ Szczep	Sposób podawania	Dawki (mg/kg)	Płeć oraz Ilość /grupę	Istotne spostrzeżenia	Numer Badania

Uwagi: (1) należy uwzględnić w tym zestawieniu wszystkie wykonane badania tolerancji miejscowej.
(2) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

2.6.7.16. Inne badania toksyczności *(1)* **Substancja badana:** *(2)*

Gatunek/ Szczep	Sposób podawania	Czas trwania dawkowania	Dawki (mg/kg)	Płeć oraz Ilość /grupę	Istotne spostrzeżenia	Numer Badania

Uwagi: (1) należy uwzględnić w tym zestawieniu wszystkie dodatkowe badania toksyczności.
(2) nazwa powszechnie stosowana INN (International Nonproprietary Name).

ZAŁĄCZNIK C: TABELARYCZNE STRESZCZENIE DANYCH NIEKLINICZNYCH - PRZYKŁADY

PRZYKŁAD

2.6.3.1. Farmakologia **Przegląd** **Substancja badana:** Kuritol sodowy

Rodzaj badania	Badany układ	Sposób podawania	Wykonawca badania	Numer badania	Umiejscowienie w CTD: Tom	Umiejscowienie w CTD: Strona
Farmakodynamika związana ze wskazaniami						
Działanie przeciwwirusowe przeciwko VZV	Embrionalne fibroblasty płuca ludzkiego	In vitro	Sponsor Inc.	95401	1	1
VZV	Izolowane tkanki człowieka	In vitro	Sponsor Inc.	95402	1	20
HSV	Embrionalne fibroblasty płuca ludzkiego	In vitro	Sponsor Inc.	95406	1	30
CMV	Embrionalne fibroblasty płuca ludzkiego	In vitro	Sponsor Inc.	95408	1	45
VZV	Myszy ICR	Sondą	Sponsor Inc.	95411	1	55
SVV	Małpy *African Green*	Intubacja nosowo-żołądkowa	Sponsor Inc.	95420	1	100
Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami						
Działanie przeciwbakteryjne	Gram dodatnie i Gram ujemne bakterie; drożdże	In vitro	Sponsor Inc.	95602	1	200
Farmakologia bezpieczeństwa						
Działanie na ośrodkowy układ nerwowy [a]	Myszy, szczury, króliki i koty	Sondą	Sponsor Inc.	95703	2	1
Działanie na układ sercowo-naczyniowy	Psy	Sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	95706	2	75
Farmakodynamiczne interakcje leków						
Interakcje z działaniem przeciw - wirusowym anty-HIV AZT	Limfocyty T człowieka	In vitro	Sponsor Inc.	95425	2	200

a - sprawozdanie zawiera informację odnośnie do zgodności z GLP.

PRZYKŁAD

2.6.3.4. Farmakologia bezpieczeństwa **Substancja badana**: Kuritol sodowy

Narządy Układy Badane	**Gatunek/ szczep**	**Sposób podawania**	**Dawki[a] mg/kg**	**Płeć i ilość/ grupę**	**Istotne spostrzeżenia**	**Zgodność z GLP**	**Numer badania**
OUN	Mysz CD-1	sondą	0, 10, 50, 250	10 M	Lekkie przedłużenie znieczulenia wywołanego przez heksobarbital ≥10 mg/kg). Brak działania przeciwbólowego, przeciwdrgawkowego, nie wywołuje katalepsji. Nie wywiera wpływu na koordynację, przewodzenie w nerwach oraz na ruchliwość spontaniczną.	Tak	92201
Nerki, układ pokarmowy, OUN i hemostaza	Mysz CD-1	sondą	0, 10, 50, 250	6 M	Lekki wzrost wydalania z moczem sodu i potasu (≥50 mg/kg). Nie wpływa na czas pasażu żołądkowo-jelitowego (posiłek z węglem drzewnym), średnicę źrenic, czas krzepnięcia krwi lub objętość moczu.	Nie	92205
Układ sercowo--naczyniowy	Psy mieszańce	dożylnie	0, 3, 10, 30	3 M	Przejściowe obniżenie ciśnienia krwi zależne od podanej dawki i zwiększenie ilości uderzeń serca/min oraz szybkości oddechu (wszystkie dawki). Niewielkie zmiany w EKG po dawce 30 mg/kg. Nie wykazuje wpływu na pojemność minutową serca, pojemność wyrzutową serca oraz całkowity opór obwodowy.	Tak	92210

a - dawka po podaniu jednorazowym, o ile nie podano inaczej.

PRZYKŁAD

2.6.5.1. Farmakokinetyka **Przegląd** **Substancja badana**: Kuritol sodowy

Rodzaj badania	Badany układ	Sposób podawania	Wykonawca badania	Numer badania	Umiejscowienie w CTD Tom	Strona
Wchłanianie						
Wchłanianie i wydalanie	Szczury	sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	93302	1	1
Wchłanianie i wydalanie	Psy	sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	93304	1	25
Wchłanianie i wydalanie	Małpy	sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	93306	1	50
Dystrybucja						
Dystrybucja po podaniu dawki jednorazowej	Szczury	Sondą	Sponsor Inc.	93307	1	100
Dystrybucja po podaniu dawek wielokrotnych	Szczury	Sondą	Sponsor Inc.	93308	1	125
Wiązanie z białkami osocza	Myszy, szczury, psy	In vitro	Sponsor Inc.	93311	1	150
Wiązanie z białkami osocza	Małpy, ludzie szczury, psy	Tabletki / sondą /kapsułki	Sponsor Inc.	93312	1	200
Metabolizm						
Metabolity we krwi, moczu i w kale	Szczury	Sondą	Sponsor Inc.	93402	1	250
Metabolity we krwi, moczu i w kale	Psy	Sondą	Sponsor Inc.	93407	1	300
Wydalanie						
Wchłanianie i wydalanie	Szczury	sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	93302	1	1
Wchłanianie i wydalanie	Psy	sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	93304	1	25
Wchłanianie i wydalanie	Małpy	sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	93306	1	50
Farmakokinetyczne interakcje leków						
Interakcje z AZT[a]	**Szczury**	sondą	Sponsor Inc.	94051	1	350

a - sprawozdanie zawiera informacje odnośnie do zgodności badań z zasadami GLP.

PRZYKŁAD

2.6.5.3. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu jednorazowym

Substancja badana: Kuritol sodowy
Umiejscowienie w CTD Tom 1 strona 258
Numer badania 95104

Gatunek	**Mysz**	**Szczur**	**Pies**	**Małpa**	**Człowiek**
Płeć (M/F)/ilość zwierząt	4 M	3M	4F	2M	6M
Warunki podania (na czczo/po karmieniu)	Po karmieniu	Na czczo	Na czczo	Po karmieniu	Na czczo
Vehiculum/postać	Zawiesina w 10% gumie arabskiej	Zawiesina w 10% gumie arabskiej	kapsułka	zawiesina w 10% gumie arabskiej	Tabletka
Sposób podawania	Sondą	Sondą	kapsułka	sondą	doustnie
Dawka (mg/kg)	15	8	5	5	4 mg
Próba (np. pełna krew, osocze, surowica)	Osocze	Osocze	Osocze	Osocze	Osocze
Związek oznaczany	CRA [a]	MM-180801	MM-180801	MM-180801	MM-180801
Metoda oznaczenia	LSC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
Parametry FK:					
T max (h)	4,0	1,0	3,3	1,0	6,8
C max (ng/ml lub ng-eq/ml)	2260	609	172	72	8,2
AUC (ng lub ng-eq x h/ml)	15201	2579	1923	582	135
(okres czasu zastosowany do obliczenia - h)	(0 – 72)	(0 – 24)	(0,5 – 48)	(0 – 12)	(0-24)
$T_{1/2}$ (h)	10,6	3,3	9,2	3,2	30,9
(przedział czasowy zastosowany do obliczenia - h)	(7 – 48)	(1 – 24)	(24 – 96)	(1- 12)	(24-120)

Informacje dodatkowe:
Pojedyncza doustna dawka u myszy, szczurów, psów i małp była dobrze wchłaniana.

W badaniu oznaczano stężenie związku w żyle wrotnej oraz w żyle głównej dolnej, 30 min po podaniu dawki u szczurów stężenie związku było 15 razy wyższe w krążeniu wrotnym w porównaniu do krążenia ogólnego. Wynik ten wskazuje na intensywny metabolizm i/lub wydzielanie związku z żółcią u szczura.

a - całkowita radioaktywność, ^{14}C

PRZYKŁAD

Format A

2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach

Substancja badana: Kuritol sodowy
Umiejscowienie w CTD: tom 21 strona 1
Nr badania 95207

Gatunek: Szczur
Płeć (M/F)/ ilość zwierząt: 3M/ każdy przedział czasowy
Warunki podania (na czczo/po karmieniu): na czczo
Vehiculum/postać: woda/roztwór
Sposób podawania: sondą
Dawka (mg/kg): 10
Izotop promieniotwórczy: ^{14}C
Aktywność właściwa: 2×10^{5} Bq/mg
Czas pobrania prób: 0,25; 0,5; 2; 6; 24; 96 i 192 h

	Stężenie (µg/ml)					
Tkanki/narządy	**0,25**	**0,5**	**2**	**6**	**24**	**$t_{1/2}$**
Krew	9,2	3,7	1,8	0,9	0,1	
Osocze	16,5	7,1	3,2	1,6	0,2	
Mózg	0,3	0,3	0,2	0,1	nw	
Płuca	9,6	14,1	7,3	2,9	0,1	
Wątroba	73,0	54,5	19,9	12,4	3,2	
Nerki	9,6	13,2	4,9	3,8	0,6	
Jądra	0,3	0,5	0,6	0,5	0,1	
Mięśnie	1,0	1,2	0,8	0,3	nw	

Informacje dodatkowe:
Tkanki i narządy takie jak serce, grasica, nadnercza, śledziona, żołądek, jelita ..... były badane, lecz nie wykryto w nich związku badanego.
nw = nie wykryto

PRZYKŁAD

Format B (alternatywny)

2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach

Substancja badana: Kuritol sodowy
Umiejscowienie w CTD: tom 21 strona 1
Nr badania 95207

Gatunek: Szczur
Płeć (M/F)/ ilość zwierząt: 3M/ każdy przedział czasowy
Warunki podania (na czczo/po karmieniu): po karmieniu
Vehiculum/postać: sól fizjologiczna/roztwór
Sposób podawania: dożylnie
Dawka (mg/kg): 1
Izotop promieniotwórczy : związek nieznakowany
Aktywność właściwa: -
Związek oznaczany/metoda oznaczenia: związek niezmetabolizowany (µg/ml) / HPLC
Czas pobrania prób: 10 min, 1; 4; 8; 24; 48; 96 i 168h

	C_{1h}		Ostatni przedział czasowy				
Tkanki/narządy	**stęż.**	**T/O [1)]**	**Stęż.**	**T/O [1)]**	**czas**	**AUC**	**$t_{1/2}$**
Serce	1,4	0,08	0,44	22	48	57,3	37,3
Wątroba	4,5	6	1,85	92,5	48	290	51,7
Nerki	2,8	0,20	1,07	53,5	48	126	36,3
Śledziona	6,5	8,6	3,5	175	48	410	46,9

Informacje dodatkowe:

[1)] [Tkanka]/[Osocze]

PRZYKŁAD

2.6.5.6. Farmakokinetyka: Wiązanie z białkami osocza

Substancja badana: Kuritol sodowy

Rodzaj badania: in vitro
Materiał badany/badany układ/ metoda: Osocze, ultrasączenie

Gatunek	Stężenie badane	% frakcji związanej	Nr badania	Umiejscowienie w CTD	
				Tom	Strona
Szczur	1- 100 µM	82,1 - 85,4	95301	21	150
Pies	1- 100 µM	83,5 – 88,2	95301	21	150
Człowiek	1- 100 µM	75,2 – 79,4	96-103-03	45	1

Informacje dodatkowe:

PRZYKŁAD

2.6.5.7. Farmakokinetyka: Badanie u samic ciężarnych lub karmiących

Substancja badana: Kuritol sodowy
Umiejscowienie w CTD: tom 22 strona 1
Nr badania: 95702

Przechodzenie przez łożysko

Gatunek: szczur
Dzień ciąży/ilość zwierząt: 14 i 19 dzień ciąży / 3 szczury w każdym przedziale czasowym
Vehiculum/postać: woda/ roztwór
Sposób podawania: sondą
Dawka (mg/kg): 5
Związek oznaczany: całkowita radioaktywność, ^{14}C
Metoda oznaczenia: LSC

Czas (h)	**14 dni/30 min**	**14 dni/24 h**	**19 dni/30 min**	**19 dni/24 h**
Stężenie/ilość (% dawki)				
Osocze matki	12,4	0,32	13,9	0,32
Łożysko	3,8	0,14	3,3	0,32
Płyn owodniowy	0,07	0,04	0,04	0,13
Cały płód	0,54	0,03	0,39	0,10

Informacje dodatkowe:
Badano również krew matki, wątrobę, nerki, jajniki, macicę, lecz nie wykryto w nich związku badanego.

Umiejscowienie w CTD: Tom 22 strona 102
Wydalanie do mleka **Badanie Nr** 95703
Gatunek: Szczur
Dzień laktacji / ilość zwierząt: 7 dzień/3
Warunki podania (na czczo/po karmieniu): po karmieniu
Vehiculum/postać: roztwór / woda
Sposób podawania: sondą
Dawka (mg/kg): 5
Związek oznaczany: całkowita radioaktywność, ^{14}C
Metoda oznaczania: LSC

Czas (h)	**1**	**2**	**4**	**6**	**8**	**24**
Stężenie:						
Mleko	0,6	0,8	1,0	1,1	1,3	0,4
Osocze	1,5	1,4	1,2	0,8	0,6	0,1
Mleko/osocze	0,40	0,57	0,83	1,4	2,2	4,0
Noworodki						

Informacje dodatkowe:

PRZYKŁAD

2.6.5.9. Farmakokinetyka: Metabolizm in vivo

Substancja badana: Kuritol sodowy

Płeć (M/F)/ ilość zwierząt: **Szczury:** 4 M **Psy:** 3F **Ludzie:** 8 M
Warunki podania (na czczo/po karmieniu): po karmieniu
Vehiculum/postać: **Szczury:** roztwór/woda **Psy:** kapsułki **Ludzie:** tabletki 75 mg
Sposób podawania: **Szczury:** sondą * **Psy:** kapsułki doustne * **Ludzie:** tabletki doustne
Dawka (mg/kg): **Szczury:** 5 mg/kg **Psy:** 5 mg/kg **Ludzie:** 75 mg
Izotop promieniotwórczy: ^{14}C
Aktywność właściwa: 2×10^{5} Bq/mg

				% związku w próbie			Umiejscowienie w CTD		
Gatunek	Próba	Czas pobrania próby lub okres czasu	% Dawki w próbie	Związek macierzysty	M1	M 2	Numer badania	Tom	Strona
Szczury	Osocze	0,5 h	--	87,2	6,1	3,4	95076	26	101
	Mocz	0 – 24 h	2,1	0,6	n.w.	0,2			
	Żółć	0 – 4 h	28,0	15,5	7,2	5,1			
	Kał	--	--	--	--	--			
Psy	Osocze	0,5 h	--	92,8	n.w.	7,2	95082	26	301
	Mocz	0 – 24 h	6,6	6,4	n.w.	n.w.			
	Żółć	0 – 4 h	32,0	28,5	2.8.	n.w.			
	Kał	--	--	--	--	--			
Ludzie	Osocze	1 h	--	87,5	Ślad	12,5	CD-102	42	1
	Mocz	0 – 24 h	5,5	2,4	2,9	n.w.			
	Żółć	--	--	--	--	--			
	Kał	--	--	--	--	--			

Informacje dodatkowe
* - podanie do dwunastnicy w celu pobrania żółci
n.w. - nie wykryto

PRZYKŁAD

2.6.5.13. Farmakokinetyka: Wydalanie **Substancja badana**: Kuritol sodowy

Gatunek:	Szczur			Szczur			Pies			Pies		
Płeć (M/F)/ ilość zwierząt:	4 M			4 M			3 M			3 M		
Warunki podania (na czczo/ po karmieniu):	Na czczo			Na czczo			Na czczo			Na czczo		
Vehiculum/postać:	Roztwór Woda			Roztwór Sól fizjologiczna			Kapsułka			Roztwór Sól fizjologiczna		
Sposób podawania:	Doustnie			Dożylnie			Doustnie			Dożylnie		
Dawka (mg/kg):	10			5			10			5		
Związek oznaczany:	CRA [a]			CRA [a]			CRA [a]			CRA [a]		
Metoda oznaczania	LSC			LSC			LSC			LSC		
Droga wydalania	**Mocz**	**Kał**	**Razem**	**Mocz**	**Kał**	**Razem**	**Mocz**	**Kał**	**Razem**	**Mocz**	**Kał**	**Razem**
Czas												
0 - 24 h	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0 - 48 h	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0 - 72 h	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0 - 96 h	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102

Nr badania	95102	95156
Umiejscowienie w CTD	Tom 20, strona 75	Tom 20, strona 150

Informacje dodatkowe:

a - całkowita radioaktywność; procent odzysku , ^{14}C

PRZYKŁAD

2.6.5.14. Farmakokinetyka: Wydalanie z żółcią **Substancja badana**: Kuritol sodowy

Gatunek:	Szczur			Szczur		
Płeć (M/F)/ ilość zwierząt:	4 M			4 M		
Warunki podania (na czczo/po karmieniu):	Na czczo			Na czczo		
Vehiculum/postać:	Roztwór Woda			Roztwór Sól fizjologiczna		
Sposób podawania:	Doustnie			Dożylnie		
Dawka (mg/kg):	10			5		
Związek oznaczany:	CRA [a]			CRA [a]		
Metoda oznaczania	LSC			LSC		
Droga wydalania	**Żółć**	**Mocz**	**Razem**	**Żółć**	**Mocz**	**Razem**
Czas						
0 - 2 h	37	-	37	75	-	75
0 - 4 h	50	-	50	82	-	82
0 - 8 h	62	-	62	86	-	86
0 - 24 h	79	9	86	87	11	98
0 - 48 h	83	10	93	88	11	99

Nr badania 95106
Umiejscowienie w CTD Tom 20, strona 150

a - całkowita radioaktywność; procent odzysku , ^{14}C

PRZYKŁAD

2.6.7.1. Toksykologia **Przegląd** **Substancja badana:** Kuritol sodowy

Rodzaj badania	Gatunek i szczep	Sposób podawania	Czas trwania dawkowania	Dawki (mg/kg)[a]	Zgodność z GLP	Wykonawca badania	Numer badania	Umiejscowienie Tom	Strona
Toksyczność po podaniu jednorazowym	Myszy CD-1	Sondą	--	0; 1000; 2000; 5000	Tak	Sponsor Inc.	96046	1	1
		Dożylnie	--	0; 100; 250; 500	Tak	CRO Co.	96047	1	100
	Szczury Wistar	Sondą	--	0; 1000; 2000; 5000	Tak	Sponsor Inc.	96050	1	200
		Dożylnie	-	0; 100; 250; 500	Tak	CRO Co.	96051	1	300
Toksyczność po podaniu wielokrotnym	Myszy CD-1	W paszy	3 miesiące	0; 62,5; 250; 1000; 4000; 7000	Tak	CRO Co.	94018	2	1
	Szczury Wistar	W paszy	2 tygodnie	0; 1000; 2000; 4000;	Nie	Sponsor Inc.	94019	3	1
		Sondą	2 tygodnie	0; 500; 1000; 2000	Nie	Sponsor Inc.	94007	3	200
		Sondą	3 miesiące	0; 200; 600; 1800	Tak	Sponsor Inc.	94214	4	1
		Sondą	6 miesięcy	0; 100; 300; 900	Tak	Sponsor Inc.	95001	5	1
	Psy Beagle	Kapsułki	1 miesiąc	0; 10; 40; 100	Tak	Sponsor Inc.	94020	6	1
		Kapsułki	9 miesięcy	0; 5; 20; 50	Tak	Sponsor Inc.	96041	7	1
	Małpa makak *(ang.Cynomolgus monkey)*	Sondą	5 dni	0; 500; 1000	Nie	CRO Co.	94008	8	1
Badanie genotoksyczności	S.typhimurium i E. coli	In vitro	-	0; 500; 1000; 2500; i/lub 5000 Φg/płytkę	Tak	Sponsor Inc.	96718	9	1
	Limfocyty człowieka	In vitro	-	0; 2,5; 5; 10; 20 i 40 µg/płytkę	Tak	CRO Co.	97634	9	100
	Szczury Wistar	Sondą	-	0; 1000; 2000	Tak	Sponsor Inc.	96037	9	200

a - o ile nie podano inaczej. W badaniu toksyczności po podaniu pojedynczym i w badaniu po podaniu wielokrotnym dawkę NOAEL należy podkreślić (NOAEL – najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych).

(cd. na następnej stronie)

PRZYKŁAD

2.6.7.1. Toksykologia **Przegląd (cd.)** **Substancja badana:** Kuritol sodowy

Rodzaj badania	Gatunek i szczep	Sposób podawania	Czas trwania dawkowania	Dawki (mg/kg)	Zgodność z GLP	Wykonawca badania	Numer badania	Umiejscowienie Tom	Strona
Badanie rakotwórczości	Myszy CD-1	W paszy	21 miesięcy	0; 0; 25; 100; 400	Tak	CRO Co.	95012	10	1
	Szczury Wistar	Sondą	24 miesięcy	0; 0; 25; 100; 400	Tak	Sponsor Inc.	95013	12	1
Toksyczność dotycząca reprodukcji	Szczury Wistar	Sondą	A	0; 5; 30; 180	Tak	CRO Co.	96208	14	1
	Szczury Wistar	Sondą	F: C6 – C15 [b]	0; 10; 100; 1000	Tak	Sponsor Inc.	94211	15	1
	Króliki NZW	Sondą	F: C6 – C 18 [b]	0; 1; 5; 25	Tak	CRO Co.	97028	16	1
	Szczury Wistar	Sondą	F: C6 – L 21 [b]	0; 7,5; 75; 750	Tak	Sponsor Inc.	95201	17	1
Tolerancja miejscowa	Króliki NZW	Na skórę	1 h	0,15 mg	Nie	Sponsor Inc.	95015	18	1
Inne badania toksyczności									
Działanie uczulające	Świnka morska	Podskórnie	1 raz w tygodniu przez 3 tygodnie	0,5 mg	Nie	CRO Co	97012	18	20
Badanie toksyczności zanieczyszczeń	Szczury Wistar	Sondą	2 tygodnie	0; 1000; 2000	Tak	Sponsor Inc.	97025	18	200

a- Samce: 4 tygodnie przed kojarzeniem. Samice – 2 tygodnie przed kojarzeniem aż do 7 dnia ciąży
b- C = dzień ciąży L = dzień laktacji

PRZYKŁAD

2.6.7.2. Toksykokinetyka **Przegląd badań toksykokinetycznych** **Substancja badana**: Kuritol sodowy

Rodzaj badania	Układ badany	Sposób podawania	Dawki (mg/kg)	Zgodność z GLP	Numer badania	Umiejscowienie Tom	strona
3-miesięczne badanie zakresu dawkowania	Myszy	W paszy	62,5; 250; 1000; 4000; 7000	Tak	94018	2	1
2-tygodniowe badanie toksyczności	Szczury	Sondą	500; 1000; 2000	Nie	94007	3	200
6-miesięczne badanie toksyczności	Szczury	Sondą	100; 300; 900	Tak	95001	5	1
1-miesięczne badanie toksyczności	Psy	Kapsułki	10; 40; 100	Tak	94020	6	1
9-miesięczne badanie toksyczności	Psy	Kapsułki	5; 20; 50	Tak	96041	7	1
Badanie rakotwórczości	Myszy	W paszy	25; 100; 400	Tak	95012	10	1
Badanie rakotwórczości	Szczury	Sondą	25; 100; 400	Tak	95013	12	1
Badanie toksykokinetyczne	Króliki	Sondą	1; 5; 25	Nie	97231	16	1

PRZYKŁAD

2.6.7.2. Toksykokinetyka **Przegląd badań toksykokinetycznych** **Substancja badana**: Kuritol sodowy

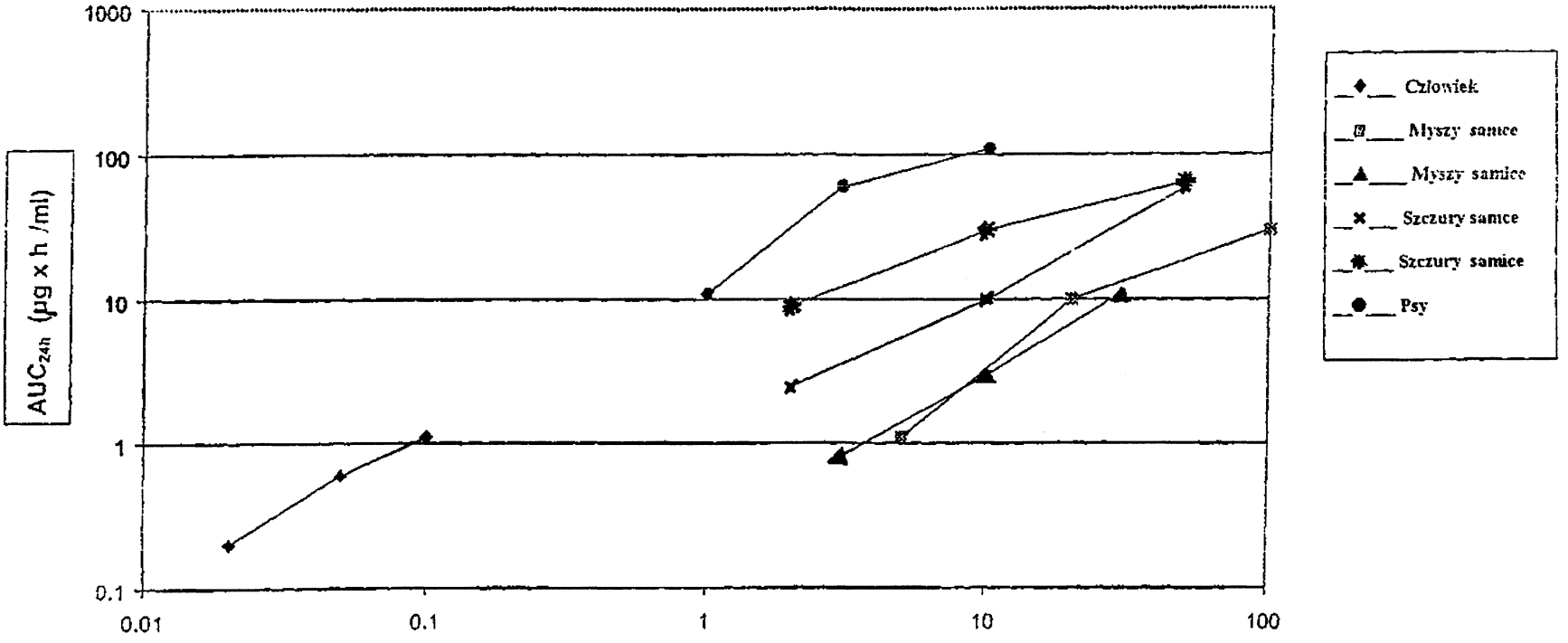
AUC w stanie równowagi (µg x h/ml)

Dawka dzienna	Myszy [a]		Szczury [b]				
(mg/kg)	M	F	M	F	Psy [c]	Króliki samice [b]	Ludzie [f]
1						9	3
5					3	25	
10					4		
20					10		
25	10	12	6	8		273	
40					10		
50					12		
62,5	35	40					
100	40	48	25-[d], 20[c]	27-[d], 22[c]	40		
250	120	135					
300			68	72			
400	815	570	90	85			
500			125	120			
900			200	190			
1000	2103	1870	250	240			
2000			327	321			
4000	4975	3987					
7000	8241	7680					

a - W paszy
b - Sondą
c - W kapsułkach. Samce i samice łącznie
d - 6 - miesięczne badanie toksyczności
e - Badanie rakotwórczości
f - Protokół 147-007

PRZYKŁAD

2.6.7.3. Toksykokinetyka **Przegląd danych toksykokinetycznych** **Substancja badana: Kuritol sodowy**



Dawka (mg/kg)

Wartości AUC $_{0\text{-}24h}$ niezmienionego związku MM-180801 obliczone w stanie równowagi u ludzi po doustnym podaniu wielokrotnym l, 2.5 i 5 mg OD, w porównaniu z odpowiednimi wynikami u myszy w badaniu rakotwórczości, w 6-miesięcznym badaniu toksyczności u szczurów i w 9-miesięcznym badaniu toksyczności u psów.

PRZYKŁAD

2.6.7.4. Toksykologia **Substancja czynna** **Substancja badana:** Kuritol sodowy

Seria Nr	Czystość (%)	Zidentyfikowane zanieczyszczenia [a]			Numer badania	Rodzaj badania
		A	B	C		
PROPONOWANE OZNAKOWANIE SERII	> 95	≤0,1	≤ 0,2	≤ 0,3	--	--
LN 125	98,2	0,1	0,1	0,2	94007	2-tygodniowe badanie zakresu dawkowania na szczurach
					94008	5-dniowe badanie zakresu dawkowania na małpach
					96718	Test Ames'a
94NA103	99,1	0,2	0,1	0,2	96046	Badanie na myszach po doustnym podaniu jednorazowym
					96050	Badanie na szczurach po doustnym podaniu jednorazowym
					94214	3-miesięczne badanie na szczurach po podaniu doustnym
					94020	1-miesięczne badanie na psach po podaniu doustnym
					97634	Badanie in vitro na limfocytach człowieka
95NA215	97,3	0,1	0,3	0,1	96047	Badanie na myszach po dożylnym podaniu jednorazowym
					96051	Badanie na szczurach po dożylnym podaniu jednorazowym
					96037	Test mikrojądrowy wykonany na szczurach
					94211	Badanie na szczurach rozwoju zarodka i płodu
					97028	Badanie na królikach rozwoju zarodka i płodu
95NB003	94,6	0,2	0,3	0,4	94019	2-tygodniowe badanie zdolności odczuwania smaku u szczurów
					97012	Badanie działania uczulającego na królikach
96NB101	99,0	0,4	0,1	0,0	94018	3-miesięczne badanie zakresu dawkowania na myszach po podaniu związku w paszy
					95001	6-miesięczne badanie na szczurach po podaniu doustnym
					95002	12-miesięczne badanie na psach po podaniu doustnym
					95012	Badanie rakotwórczości na szczurach po podaniu związku w paszy
					95013	Badanie rakotwórczości na szczurach po podaniu doustnym
					96208	Badanie na szczurach płodności i wczesnego rozwoju zarodka
					95015	Badanie na królikach działania drażniącego na skórę

a - procent powierzchni

PRZYKŁAD

2.6.7.5. Toksyczność po podaniu jednorazowym **Substancja badana**: Kuritol sodowy

Gatunek/ Szczep	Sposób podawania (vehiculum/ postać)	Dawki (mg/kg)	Płeć oraz Ilość /grupę	Najwyższa dawka, po której nie stwierdzono śmierci zwierząt (mg/kg)	Przybliżona dawka śmiertelna (mg/kg)	Istotne spostrzeżenia	Numer Badania
Mysz CD-1	Sondą (woda)	0, 1000, 2000, 5000	10 M 10 F	≥5000 ≥ 5000	> 5000	≥ 2000: przejściowy spadek masy ciała 5000: spadek aktywności, drgawki, Zapaść	96046
	Dożylnie (sól fizjolog.)	0, 100 250 500	10 M 10 F	250 250	> 250 < 500	≥ 250: spadek masy ciała 500: 3M i 2F padło	96047
Szczury Wistar	Sondą (CMC zawiesina)	0, 1000, 2000, 5000	5M 5F	2000 ≥5000	>2000 <5000	≥ 2000: przejściowy spadek masy ciała, brak aktywności zabarwiony wyciek z nosa 5000: 2M padło	96050
	Dożylnie (5% roztwór dekstrozy)	0, 100 250 500	5M 5F	250 ≥ 500	>250 < 500	≥ 250: spadek masy ciała u samców 500: 3 M padło	96051

2.6.7.6. Toksyczność po podaniu wielokrotnym **Badania wstępne** **Substancja badana:** Kuritol sodowy

Gatunek/ Szczep	Sposób podawania (vehiculum/ postać)	Czas trwania podawania	Dawki (mg/kg)	Płeć oraz Ilość /grupę	NOAEL[a] (mg/kg)	Istotne spostrzeżenia	Numer badania
Myszy CD-1	W paszy	3 miesiące	0; 62,5; 250; 1000 4000 i 7000	10M, 10 F	M: 4000 F: 1000	≥4000 : niższa masa ciała; u niektórych myszy nadżerki w żołądku/ wrzody 7000: 4M i 6 F padło / uśmiercono; niższa masa ciała, zmiany nekrotyczne w pojedynczych komórkach wątroby	94018
Szczury Wistar	W paszy	2 tygodnie	0; 1000; 2000; i 4000	5M, 5 F	1000	≥ 2000: niższa masa ciała; 4000: 2M i 1 F padłe/ uśmiercone ze względów etycznych	94019
	Sondą (woda)	2 tygodnie	0; 500; 1000 i 2000	5M, 5F	1000	2000: niższa masa ciała, zmiany nekrotyczne w pojedynczych komórkach wątroby	94007
Psy Beagle	Sondą (CMC zawiesina)	5 dni	0; 500; 1000	1M, 1F	< 500	≥ 500 : spadek masy ciała, brak łaknienia	94008

a - No Observed Adverse Effect Level (najwyższa dawka niewywołująca efektów szkodliwych).

PRZYKŁAD # 1

2.6.7.7. A Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Tytuł sprawozdania: MM-180801: 3-miesięczne badanie toksyczności u szczurów po podaniu doustnym.

Substancja badana: Kuritol sodowy

Gatunek / szczep: Szczury Wistar
Początkowy wiek zwierząt: 5 tygodni
Data podania pierwszej dawki:15 styczeń 94

Czas trwania podawania: 3 miesiące
Czas obserwacji po zakończeniu podawania: 1 miesiąc
Sposób podawania: sondą
Vehiculum/postać: roztwór wodny

Numer badania: 94214
Umiejscowienie w CTD: tom 4 str.1

Zgodność z GLP: tak

Szczególne cechy badania: nie ma
Najwyższa dawka niewywołująca efektów szkodliwych (NOAEL): 200 mg/kg

Dawka dzienna (mg/kg)	0 (kontrola)		**200**		**600**		**1800**	
Ilość zwierząt	M :30	F:30	M: 20	F: 20	M : 20	F: 20	M: 30	F: 30
Toksykokinetyka: AUC (µ g x h / ml)								
Dzień 1	-	-	30	28	130	125	328	302
Dzień 28	-	-	52	47	145	140	400	380
Dzień 90	-	-	50	51	160	148	511	475
Istotne spostrzeżenia								
Zwierzęta padłe / uśmiercone ze względów etycznych	0	0	0	0	0	0	0	0
Ciężar ciała (% [a])	394g	244g	0	-1	-10*	-11*	-25**	-45**
Spożycie paszy (% [a])	20,4g	17,2g	0	-1	-1	-8*	-30**	-50**
Obserwacje kliniczne								
Zwiększona aktywność	-	-	-	-	-	+	-	++
Zabarwiony wyciek z nosa, zaplamiona sierść (kolor czerwonawy)	-	-	-	-	-	-	++	++
Wychudzenie, piloerekcja, sztywny chód	-	-	-	-	-	-	-	++
Oftalmoskopia	-	-	-	-	-	-	-	-

\- brak istotnych spostrzeżeń . + łagodne ++ średnie +++ znaczne
Test Dunnet'a: * - $p<0.05$ ** - $p<0.01$
a - po zakończeniu dawkowania. W grupach kontrolnych podano wartości średnie w grupie. W grupach badanych podano różnicę w porównaniu z kontrolą wyrażoną w procentach. Obliczenie istotności statystycznej tych różnic wykonano na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

PRZYKŁAD # 1

2.6.7.7 A Toksyczność po podaniu wielokrotnym **Badanie Nr 94214 (cd.)**

Dawka dobowa (mg/kg)	0 (Kontrola)		200		600		1800	
Liczba zwierząt	**M: 30**	**F: 30**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 30**	**F: 30**
Hematologia								
Hemoglobina (g/dl)	15,8	15,0	15,7	14,9	15,8	14,6	14,0 *	13,1*
Liczba erytrocytów ($x10^6/mm^3$)	8,1	-	7,9	-	8,1	-	7,4 *	-
MCH	-	22	-	21	-	22	-	19 *
MCHC	-	34	-	34	-	34	-	30 *
Liczba płytek ($x10^3/mm^3$)	846	799	825	814	914	856	931*	911 *
Badania biochemiczne surowicy								
Kreatynina (mg/dl)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1,1 *	1,1 *
Białka (g/dl)	-	6,7	-	6,6	-	6,6	-	5,0 *
Cholesterol (mg/dl)	96	-	86	-	90	-	105 *	-
ALT (j.m./l)	67	56	60 *	52	55 *	47 *	53 *	58
AST (j.m./l)	88	92	96	90	87 *	84 *	85 *	93
Bilirubina (mg/dl)	0,18	0,20	0,17	0,20	0,18	0,20	0,22 **	0,26 **
Wapń (mEq/l)	-	10,7	-	10,8	-	10,8	-	9,8 **
Fosfor (mEq/l)	9,3	-	9,3	-	9,3	-	8,2 *	-
Badanie moczu								
Białko (mg/dl)	260	49	102	34	123	54	126 *	22 *
pH	7,5	-	7,5	-	7,2	-	6,3 **	-
Glukoza (mg/dl)	-	0	-	0	-	20	-	98 **
Objętość moczu (ml)	-	18	-	18	-	16	-	12 *

- Brak istotnych spostrzeżeń
Test Dunnett'a : * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$
(dcn.)

PRZYKŁAD #1

2.6.7.7 A Toksyczność po podaniu wielokrotnym Badanie Nr 94214 (cd.)

Dawka dobowa (mg/kg)	0 (Kontrola)		200		600		1800	
Liczba zwierząt	**M: 30**	**F: 30**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 30**	**F: 30**
Masa narządów [b] (%)								
Nerka	3,01 g	1,75 g	0	+ 5 *	+ 1	+ 8 **	+ 12 **	+ 20 **
Wątroba	15,9 g	8,01 g	0	+ 1	+ 10 *	+ 12 *	+ 12 *	+ 20 **
Patologia stwierdzona makroskopowo								
Liczba badań	20	20	20	20	20	20	20	20
Nerki: bladość	0	0	0	0	0	5	1	2
Część wydzielnicza żołądka: odbarwienie		0	0	0	0	1	1	4
Histopatologia								
Liczba badań	20	20	20	20	20	20	20	20
Nerki: rozszerzenie kanalików	0	0	0	0	0	6	3	4
Łagodne	0	0	0	0	0	6	1	0
Umiarkowane	0	0	0	0	0	0	2	4
Część wydzielnicza żołądka:: nadżerki	0	0	0	0	0	2	2	9
Badania dodatkowe	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocena po zakończeniu podawania								
Liczba badań	10	10	0	0	0	0	10	10
Masa ciała [a] (%)	422 g	265 g	- 1	- 2	- 3	- 4	- 10 *	- 20 **
Masa nerki[b] (%)	3,24 g	1,81 g	0	- 1	- 1	0	+ 8 *	+ 10

- Brak istotnych spostrzeżeń.

Test Dunnett'a: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

a – Na końcu okresu obserwacji po zaprzestaniu podawania. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku kontroli. Istotność statystyczną oparto na faktycznych danych (nie na różnicach procentowych).

b – Podano masy bezwzględne oraz względne w stosunku do kontroli różnice mas z zaznaczeniem kierunku zmian. Liczba wskazuje procentową różnicę w stosunku do bezwzględnych mas narządu.

PRZYKŁAD #2

2.6.7.7B Toksyczność po podaniu wielokrotnym **Tytuł raportu**: MM-180801: 1-miesięczne badanie toksyczności u psów po podaniu doustnym **Substancja badana**: Kuritol sodowy

Gatunek/Szczep: Psy Beagle **Okres podawania:** 1 miesiąc **Nr badania** 94020

Wiek na początku badania: 5-6 miesięcy **Okres obserwacji po zakończeniu podawania:** brak **Umiejscowienie w CTD:** t. 6 str. 1

Data podania pierwszej dawki: 2 luty 94 **Droga podania:** doustna

Vehiculum/postać: kapsułki żelatynowe **Zgodność z GLP:** tak

Szczególne cechy badania: Ocena indukcji enzymów wątrobowych po zakończeniu badania.

Najwyższa dawka niewywołująca efektów szkodliwych: 10 mg/kg

Dawka dobowa (mg/kg)	0 (kontrola)		10		40		100	
Liczba zwierząt	**Samce: 3**	**Samice: 3**	**Samce: 3**	**Samice: 3**	**Samce: 3**	**Samice: 3**	**Samce: 3**	**Samice: 3**
Toksykokinetyka: AUC (µg·h/ml):								
Dzień 1	-	-	5	6	10	12	40	48
Dzień 28	-	-	4	5	8	11	35	45
Istotne spostrzeżenia:								
Liczba zwierząt padłych lub uśmierconych ze względów etycznych	0	0	0	0	0	0	0	0
Masa ciała (% [a])	9,8 kg	9,2 kg	0	0	- 1	- 19**	0	- 18**
Obserwacje kliniczne:								
Obniżona aktywność (po podaniu)	-	-	-	-	-	-	+	++
Oftalmoskopia	-	-	-	-	-	-	-	-
Elektrokardiografia	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematologia	-	-	-	-	-	-	-	-
Badania biochemiczne surowicy								
ALT (j.m./l): tydzień 2	22	25	24	27	21	24	48*	69**
tydzień 4	25	27	26	25	23	25	54*	84**

- Brak istotnych spostrzeżeń. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne

Test Dunnett'a: * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$

a – Na końcu okresu podawania. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Istotność statystyczną oparto na faktycznych danych (nie na różnicach procentowych).

(cdn.)

PRZYKŁAD # 2

2.6.7.7 B Toksyczność po podaniu wielokrotnym **Badanie Nr 94020 (cd.)**

Dawka dobowa (mg/kg)	0 (Kontrola)		10		40		100	
Liczba zwierząt	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Masa narządu [a] (%)								
Wątroba	339 g	337 g	+ 1	- 1	+ 17 **	+ 16 **	+ 23 **	+ 21 **
Patologia stwierdzona makroskopowo	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopatologia								
Liczba badań	3	3	3	3	3	3	3	3
Wątroba: Przerost środkowej części zrazika	0	0	0	0	0	0	2	3
Dodatkowe badania								
Indukcja enzymów wątrobowych	-	-	-	-	-	-	-	-

- Brak istotnych spostrzeżeń.

Test Dunnett'a: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

a – Podano masy bezwzględne oraz względne w stosunku do kontroli różnice mas z zaznaczeniem kierunku zmian. Liczba wskazuje procentową różnicę w stosunku do bezwzględnych mas narządu.

PRZYKŁAD # 1

2.6.7.8A Genotoksyczność: in vitro

Tytuł sprawozdania: MM-180801: Test Ames`a badania mutacji powrotnych u S.typhimurium i E.coli

Substancja badana: Kuritol sodowy

Test indukcji: Mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych

Liczba niezależnych badań: 2

Nr badania 966669

Gatunek/Szczep: S.typhimurium i E.coli

Liczba powtórzonych oznaczeń: 3

Umiejscowienie w CTD: tom 10 str. 211

Układ metabolizujący: frakcja S9 (7,1%) z wątroby szczura indukowana aroklorem

Liczba badanych komórek/kolonii: -

Vehiculum: **Dla substancji badanej:** DMSO **Dla kontroli pozytywnej:** DMSO

Zgodność z GLP: Tak

Warunki badania: hodowla 48 h

Data badania: Luty 1996

Działanie cytotoksyczne: Brak

Działanie genotoksyczne: Brak

Badanie # 1

Aktywacja metaboliczna	Substancja badana	Dawka (µg/płytkę)	Liczba kolonii rewertantów (Średnia ± SD)				
			TA 98	TA 100	TA 1535	TA1537	WP2 uvrA
Bez aktywacji	DMSO	100 µl/płytkę	24 ± 9	129 ± 4	15 ± 4	4 ± 2	17 ± 3
	MM-180801	312,5	24 ± 6	128 ± 11	12 ± 4	4 ± 2	14 ± 2
		625	32 ± 9	153 ± 9	9 ± 2	8 ± 2	17 ± 5
		1250	30 ± 4	152 ± 12	9 ± 3	9 ± 2	18 ± 4
		2500	27 ± 5	140 ± 6	9 ± 3	5 ± 1	19 ± 1
		5000[a]	30 ± 3	137 ± 21	15 ± 1	7 ± 2	13 ± 4
	2-Nitrofluoren	2	696				
	Azydek sodowy	1		542	468		
	9-Aminoakrydyna	100				515	
	Siarczan metylometanu	2,5 µl/płytkę					573
Z aktywacją	DMSO	100 µl/płytkę	27 ± 6	161 ± 12	12 ± 5	5 ± 1	21 ± 8
	MM-180801	312,5	31 ± 4	142 ± 8	12 ± 5	4 ± 2	17 ± 3
		625	30 ± 1	156 ± 15	17 ± 2	9 ± 5	23 ± 3
		1250	33 ± 2	153 ± 13	13 ± 3	8 ± 2	18 ± 3
		2500	35 ± 8	160 ± 4	10 ± 2	8 ± 2	19 ± 5
		5000[a]	31 ± 4	153 ± 5	9 ± 4	7 ± 1	17 ± 4
	2-Aminoantracen	2,5	1552	1487	214	61	
		10					366

a - precypitacja

PRZYKŁAD # 2

2.6.7.8B Genotoksyczność: in vitro

Tytuł sprawozdania: MM-180801: Test cytogenetyczny na pierwotnych hodowlach limfocytów ludzkich

Substancja badana: Kuritol sodowy

Test indukcji: Aberracji chromosomowych

Liczba niezależnych badań: 1

Nr badania 966668

Gatunek/Szczep: Pierwotna hodowla limfocytów ludzkich

Liczba powtórzonych oznaczeń: 2

Umiejscowienie w CTD: tom 10 str. 245

Układ metabolizujący: frakcja S9 (5%) z wątroby szczura indukowana aroklorem

Liczba badanych komórek/kolonii: 100

Vehiculum: **Dla substancji badanej:** DMSO **Dla kontroli pozytywnej:** DMSO

Zgodność z GLP: Tak

Warunki badania: hodowla 24 h bez frakcji S9; hodowla 24 h, w tym 5 h z substancją badaną z/bez frakcji S9

Data badania: Sierpień 1996

Działanie cytotoksyczne: Zależne od dawki zmniejszenie indeksu mitotycznego

Działanie genotoksyczne: Aberracje chromosomowe bez frakcji S9 przy 10 i 20 µg/ml i w obecności S9 przy 50 i 200 µg/ml

Aktywacja metaboliczna	Substancja badana	Stężenie (µg/ml)	Cytotoksyczność[a] (% kontroli)	Komórki z aberracjami (Średnia w %)	Liczba aberracji/komórkę	Całkowita liczba komórek poliploidalnych
Bez aktywacji	DMSO	-	100	2,0	0,02	4
	MM-180801	2,5	78	3,0	0,03	3
		5	59	4,0	0,05	4
		10	36	16,5**	0,20	2
		20	32	35,0**	0,55	3
	Mitomycyna	0,10	52	38,5**	0,64	5
Z aktywacją	DMSO	-	100	4,0	0,04	3
	MM-180801	2,5	91	4,5	0,05	3
		10	88	4,5	0,05	2
		50	80	9,5*	0,10	4
		200	43	34,0**	0,66	3
	Cyklofosfamid	4	68	36,5**	0,63	6

Test Dunnett`a: * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$

a – na podstawie indeksu mitotycznego

PRZYKŁAD # 1

2.6.7.9A Genotoksyczność: in vivo

Tytuł sprawozdania: MM-180801: Test mikrojądrowy u szczurów po podaniu doustnym

Substancja badana: kuritol

Test indukcji: Mikrojąder w komórkach szpiku kostnego
Gatunek/Szczep: Szczury Wistar
Wiek: 5 tygodni
Komórki badane: Erytrocyty polichromatyczne
Liczba badanych komórek/zwierzę: 2000
Cechy szczególne badania: Brak
Działanie toksyczne/cytotoksyczne: 2000 mg/kg - objawy kliniczne, dwa padnięcia i wzrost liczby erytrocytów polichromatycznych w szpiku kostnym
Działanie genotoksyczne: Brak
Potwierdzenie narażenia: Objawy toksyczności przy dawce 2000 mg/kg

Schemat podawania: 1 raz/dobę przez 3 dni
Czas pobierania prób: 24 h po ostatniej dawce
Sposób podawania: sondą
Vehiculum/Postać: Roztwór wodny

Nr badania 96683
Umiejscowienie w CTD: tom 10 str. 502

Zgodność z GLP: Tak
Data podawania: Lipiec 1996

Substancja badana	Dawka (mg/kg)	Liczba zwierząt	Średni % erytrocytów polichromatycznych (±SD)	Średni % mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych (±SD)
Vehiculum (nośnik)	0	5 M	52 ± 1,9	0,20 ± 0,12
MM-180801	2	5 M	54 ± 3,7	0,25 ± 0,16
	20	5 M	49 ± 3,1	0,20 ± 0,07
	200	5 M	50 ± 2,1	0,26 ± 0,08
	2000	5 M	31 ± 2,1	0,12 ± 0,03
Cyklofosfamid	7	5 M	5 ± 2,3	2,49 ± 0,30**

Test Dunnett`a: * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$

PRZYKŁAD # 2

2.6.7.9B Genotoksyczność: in vivo

Test indukcji: Nieplanowej syntezy DNA
Gatunek/Szczep: Szczury Wistar
Wiek: 5 tygodni
Komórki badane: hepatocyty
Liczba badanych komórek/zwierzę: 100
Cechy szczególne badania: Brak
Działanie toksyczne/cytotoksyczne: Brak
Działanie genotoksyczne: Brak
Potwierdzenie narażenia: Toksykokinetyka – patrz badanie nr 94007, Badanie toksyczności u szczurów po dwutygodniowym podawaniu doustnym

Tytuł sprawozdania: MM-180801: Nieplanowa synteza DNA u szczurów po podaniu doustnym
Schemat podawania: Podanie jednorazowe
Czas pobierania prób: 2 i 16 h
Sposób podawania: sondą
Vehiculum/Postać: Roztwór wodny

Substancja badana: kuritol

Nr badania 51970
Umiejscowienie w CTD: tom 11 str. 2

Zgodność z GLP: Tak
Data podawania: Styczeń 1997

Substancja badana	Dawka (mg/kg)	Liczba zwierząt	Czas H	Jądrowe Średnia ± SD	Cytoplazmatyczne Średnia ± SD	NG Średnia ± SD	% IR Średnia ± SD	NGIR Średnia ± SD
Vehiculum	0	3 M	16	3,5 ± 0,2	7,3 ± 0,3	-3,8 ± 0,4	0 ± 0	-
MM-180801	2	3 M	2	3,0 ± 1,1	5,5 ± 1,4	-2,6 ± 0,4	0 ± 0	-
	2	3 M	16	4,1 ± 0,5	6,5 ± 0,8	-2,4 ± 0,2	0 ± 0	-
	20	3 M	2	3,9 ± 0,2	6,9 ± 0,3	-3,0 ± 0,1	1 ± 0	5,7 ± 0,4
	20	3 M	16	3,6 ± 0,3	6,3 ± 0,4	-2,7 ± 0,2	0 ± 0	-
	200	3 M	2	4,2 ± 0,2	7,5 ± 0,3	-3,4 ± 0,2	0 ± 0	-
	200	3 M	16	3,1 ± 0,3	5,3 ± 0,3	-2,2 ± 0,1	0 ± 0	-
	2000	3 M	2	4,8 ± 0,4	8,2 ± 0,7	-3,4 ± 0,4	0 ± 0	-
	2000	3 M	16	2,7 ± 0,1	4,8 ± 0,3	-2,1 ± 0,3	0 ± 0	-
DMN (dwumetylo-nitrozoamina)	10	3 M	2	10,7 ± 3,0	5,8 ± 1,0	4,9 ± 2,1	41 ± 15	11,4 ± 0,4

Jądrowe = Liczba ziarnistości w jądrze; liczba ziarnistości w przeliczeniu na jądro
Cytoplazmatyczne = Liczba ziarnistości w cytoplazmie; najwyższa liczba ziarnistości w cytoplazmie zliczonych z 2 obszarów sąsiadujących z jądrem o powierzchni wielkości jądra
NG = Różnica (netto) liczby ziarnistości/jądro; liczba ziarnistości/jądro minus liczba ziarnistości/cytoplazmę
% IR = Procent komórek z liczbą ziarnistości powyżej 5 NG
NGIR = Średnia różnica (netto) liczby ziarnistości/jądro w komórce w fazie naprawy

2.6.7.10. Rakotwórczość

Tytuł sprawozdania: MM-180801: Badania rakotwórczości u myszy po podaniu z paszą

Substancja badana: Kuritol sodowy

Gatunek/Szczep: Myszy CD-1
Wiek na początku badania: 6 tygodni
Data podania pierwszej dawki: 20 września 95

Okres podawania: 21 miesięcy
Sposób podawania: Z paszą
Vehiculum/Postać: Pasza
Grupy kontrolne: Pasza bez substancji badanej

Nr badania 95012
Umiejscowienie w CTD: tom 4 str. 1

Zgodność z GLP: Tak

Podstawa wyboru największej dawki: W oparciu o końcowe kryterium oceny toksyczności
Cechy szczególne badania: 12 dodatkowych samców i 12 dodatkowych samic z grup badanych skrwawiono po 6 miesiącach w celu przeprowadzenia badań toksykokinetycznych

Dawka dobowa (mg/kg)	0 (kontrola)		25		100		400	
Płeć	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toksykokinetyka:								
AUC w 28 dniu (µg·h/ml[a])	-	-	10	12	40	48	815	570
Css w 180 dniu(µg/ml)	-	-	0,4	0,5	1,7	0,3	34	24
Liczba zwierząt:								
Na początku badania	60	60	60[c]	60	60	60	60	60
Padłe/uśmiercone ze względów etycznych	16	16	15	13	18	20	27	25
Uśmiercone na końcu badania	44	44	44[c]	47	42	40	33	35
Przeżycie (%)	67	73	75	80	71	68	56	59
Masa ciała (%[b])	33 g	31 g	0	0	-7*	0	-13**	-19**
Spożycie paszy (%[b])	6 g/dobę	5 g/dobę	0	0	-9*	-8*	-17**	-15**

Test Dunnett`a: * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$
a - Z badania nr 95013.
b - Po 6 miesiącach. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Istotność statystyczną oparto na faktycznych danych (nie na różnicach procentowych).
c - W obliczeniach nie uwzględniono jednej zaginionej myszy.
(cdn.)

PRZYKŁAD

2.6.7.10. Rakotwórczość

Badanie nr 95012 (cd.)

Dawka dobowa (mg/kg)	0 (kontrola)		25		100		400	
Liczba zwierząt	**M: 60**	**F: 60**	**M: 59**	**F:60**	**M: 60**	**F: 60**	**M: 60**	**F: 60**
Liczba zwierząt ze zmianami nowotworowymi:								
Skóra: Naczyniak	0	1	1	0	6[b]	1	13[b]	0
Naczyniakomięsak	1	3	2	2	9	11	18[a]	24[a]
Nadnercza: Gruczolak kory nadnerczy	4	1	2	0	4	3	3	1
Gruczolakorak kory nadnerczy	0	0	0	0	0	1	0	0
Gruczolak + gruczolakorak	4	1	2	0	4	3	3	1
Guz chromochłonny	0	0	0	0	1	1	0	1
Kości: Mięsak kostno- i chrzęstnopochodny	0	1	0	1	0	0	0	0
Kostniak	0	1	0	0	0	0	0	0
Najądrza: Mięsak niezróżnicowany	0	0	1	0	0	0	1	0
Pęcherzyk żółciowy: Gruczolak	0	0	1	0	0	0	0	0
Gruczoł Harderian`a: Gruczolak	4	2	3	1	3	4	3	1
Nerki: Gruczolak nerkowokomórkowy	1	2	0	0	2	0	0	0
Wątroba: Gruczolak wątrobowokomórkowy	3	1	4	2	3	1	4	1
Rak wątrobowokomórkowy	2	1	1	2	3	1	0	1
Gruczolak wątrobowokomórkowy + rak	3	2	4	3	5	2	4	1
Płuca: Gruczolak pęcherzykowo-/oskrzelikowopochodny	13	10	11	11	14	7	13	4
Rak pęcherzykowo-/oskrzelikowopochodny	4	0	1	1	2	2	1	1
Gruczolak + rak	15	10	11	12	15	9	13	5

a - Analiza trendu, p<0,005
b - Analiza trendu, p<0,025
(cdn.)

PRZYKŁAD

2.6.7.10. Rakotwórczość **Badanie nr 95012 (cd.)**

Dawka dobowa (mg/kg)	0 (kontrola)		25		100		400	
Liczba zwierząt	**M: 60**	**F: 60**	**M: 59**	**F:60**	**M: 60**	**F: 60**	**M: 60**	**F: 60**
Śródpiersie: Mięsak niezróżnicowany	0	1	0	0	0	1	0	0
Jajowód: Gruczolak		1		1		0		0
Trzustka: Wyspiak	1	0	0	0	0	0	0	0
Otrzewna: Kostniakomięsak	1	0	0	0	1	0	0	1
Pęcherzyki nasienne: Gruczolak	0		1		0		0	
Żołądek: Mięsak kostno- i chrzęstnopochodny	0	0	0	1	0	0	0	0
Grasica: Grasiczak	0	1	0	0	0	0	0	0
Tarczyca: Gruczolak pęcherzykowaty	0	1	0	0	0	1	0	0
Macica: Torbielakogruczolak brodawczakowaty		1		0		2		0
Cały organizm: Mięsak limfatyczny	6	13	4	11	3	12	5	11
Cały organizm: Mięsak histiocytarny	1	0	0	0	0	1	0	0
Istotne spostrzeżenia:								
Patologia stwierdzona makroskopowo	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopatologia - zmiany nienowotworowe								
Wątroba: Przerost komórek wątrobowych	4	2	3	2	4	1	40**	45**
Jądra: Zmniejszona spermatogeneza	1		2		15*		30*	

- Brak istotnych spostrzeżeń
Dokładny test Fisher`a: * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$

PRZYKŁAD

2.6.7.11. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa **Badania wstępne:** **Substancja badana**: Kuritol sodowy

Gatunek/ Szczep	**Sposób podawania (Vehiculum/ Postać)**	**Okres podawania**	**Dawka mg/kg**	**Liczba zwierząt/grupę**	**Istotne spostrzeżenia**	**Nr badania**
Szczury Wistar	Sondą (woda)	od C6 do C15	0, 500, 1000, 2000	8 ciężarnych samic	≥ 1000: padnięcia; spadek masy ciała, spadek spożycia paszy, objawy kliniczne; resorpcje	94201
Króliki NZW	Sondą (zawiesina CMC)	13 dni	0, 5, 15, 45	6 niecięższarnych samic	≥ 15: spadek masy ciała i spożycia paszy. 45: cztery padnięcia	97020

C - dzień ciąży

PRZYKŁAD

2.6.7.12. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa
Płodność i wczesny rozwój zarodkowy do implantacji

Tytuł sprawozdania: MM-180801: Badanie wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodkowy u szczurów po podaniu doustnym

Substancja badana: Kuritol sodowy

Model podobny do ICH 4.1.1?: Tak
Gatunek/Szczep: Szczury Wistar
Wiek na początku badania: 10 tygodni

Okres podawania: M: 4 tygodnie przed kojarzeniem
F: 2 tygodnie przed kojarzeniem do 7 dnia ciąży
Dzień kojarzenia: 0 dzień
Dzień cesarskiego cięcia: 16 dzień ciąży
Sposób podawania: Sondą
Vehiculum/Postać: Roztwór wodny

Nr badania 97072
Umiejscowienie w CTD: tom 6 str. 1

Data podania pierwszej dawki: 3 marca 97
Szczególne cechy badania: Brak

Zgodność z GLP: Tak

Najwyższa dawka, niewywołująca efektów szkodliwych:
F_0 samce: 100 mg/kg
F_0 samice: 100 mg/kg
F_1 mioty: 1000 mg/kg

Dawka dobowa (mg/kg)		0 (kontrola)	10	100	1000
Samce	Toksykokinetyka: AUC[b] (µg·h/ml)	-	1,8	25	320
	Liczba zwierząt	22	22	22	22
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	0	0	0
	Obserwacje kliniczne:				
	Ślinienie	-	-	+	++
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Masa ciała (%[a])	452 g	0	0	- 12*
	Średnia liczba dni przed kojarzeniem	2,7	2,5	2,3	2,8
	Liczba samców kojarzonych	22	21	22	22
	Liczba płodnych samców	21	21	21	21

- Brak istotnych spostrzeżeń. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne
Test Dunnett`a: * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$
a - Po 4 tygodniach podawania. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Istotność statystyczną oparto na faktycznych danych (nie na różnicach procentowych).
b - Z badania nr 94220.
(cdn.)

PRZYKŁAD

2.6.7.12. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa (cd.) **Nr badania** 97072

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**	**10**	**100**	**1000**
Samice	Toksykokinetyka: AUC[b] (µg·h/ml)	-	2,1	27	310
	Liczba zwierząt	22	22	22	22
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	1	0	0
	Obserwacje kliniczne:				
	Ślinienie	-	-	-	+
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Masa ciała przed kojarzeniem (%[a])	175 g	0	0	- 5*
	Masa ciała w ciąży (%[a])	225	0	0	- 12**
	Spożycie paszy przed kojarzeniem (%[a])	14 g	0	0	- 6*
	Spożycie paszy w ciąży (%[a])	15 g	0	0	- 15**
	Średnia liczba cykli rujowych/14 dni	3,9	3,8	3,8	3,9
	Średnia liczba dni przed kojarzeniem	2,1	2,3	2,5	2,2
	Liczba samic z nasieniem w pochwie	21	22	22	21
	Liczba ciężarnych samic	21	21	22	20
	Średnia liczba ciałek żółtych	15,9	15,8	16,8	15,3
	Średnia liczba implantacji	14,5	14,0	15,3	13,8
	Średni % strat przedimplantacyjnych	8,8	11,4	8,9	9,8
	Średnia liczba żywych zarodków	13,3	13,3	14,3	12,8
	Średnia liczba resorpcji	1,2	0,7	1,0	1,0
	Liczba martwych zarodków	0	0	0	0
	Średni % strat poimlantacyjnych	8,3	5,0	6,5	7,2

- Brak istotnych spostrzeżeń. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne

Test Dunnett`a: * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$

a - Na końcu okresu przed kojarzeniem lub ciąży. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Istotność statystyczną oparto na faktycznych danych (nie na różnicach procentowych).

b - Z badania nr 94220.

PRZYKŁAD

2.6.7.13. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Wpływ na rozwój zarodka i płodu

Model podobny do ICH 4.1.3?: Tak
Gatunek/Szczep: Króliki NZW
Wiek na początku badania: 5 miesięcy

Data podania pierwszej dawki: 7 sierpnia 97
Szczególne cechy badania: Brak

Najwyższa dawka niewywołująca efektów szkodliwych:

F_0 samice: 1 mg/kg
F_1 mioty: 5 mg/kg

Tytuł sprawozdania: MM-180801: Badanie wpływu na rozwój zarodka i płodu u królików po podaniu doustnym

Okres podawania: Od C6 do C18

Dzień kojarzenia: 0 dzień
Dzień cesarkiego cięcia: C29
Sposób podawania: Sondą
Vehiculum/Postać: Roztwór wodny

Substancja badana: Kuritol sodowy

Nr badania 97028
Umiejscowienie w CTD: tom 6 str. 200

Zgodność z GLP: Tak

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**	**1**	**5**	**25**
Samice/Matki	Toksykokinetyka: AUC[b] (µg·h/ml)	-	2,6	31	345
	Liczba ciężarnych samic	20	19	20	20
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	1	1	0
	Liczba poronień łącznie z liczbą całkowitych resorpcji miotów	0	0	0	3
	Obserwacje kliniczne:	-	-	-	++
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Masa ciała (%[a])	3,2 kg	0	- 15*	- 20**
	Spożycie paszy (%[a])	60 g/dobę	0	- 9*	- 16**
	Średnia liczba ciałek żółtych	9,4	9,3	9,4	10,4
	Średnia liczba implantacji	7,9	8,1	9,1	9,4
	Średni % strat przedimplantacyjnych	15,8	13,1	4,0	8,9

- Brak istotnych spostrzeżeń. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne C – dzień ciąży
Test Dunnett`a: * - p<0,05 ** - p<0,01
a - Na końcu okresu podawania. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Opracowanie znamienności statystycznej oparto na podstawie konkretnych danych (nie w oparciu o procentowe różnice).
b - Z badania nr 97231.
(cdn.)

PRZYKŁAD

2.6.7.13. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa (cd.) **Nr badania** 97028

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**	**1**	**5**	**25**
Mioty:	Liczba badanych miotów	18	16	17	18
	Liczba żywych płodów	140	126	148	86*
	Średnia liczba resorpcji	0,2	0,3	0,4	4,7**
	Liczba martwych płodów	1	0	0	0
	Średni % strat poimlantacyjnych	4,3	2,8	5,4	49,0**
	Średnia masa ciała płodu (g)	44,82	42,44	42,14	42,39
	Stosunek płci płodów (% samców)	46,3	57,7	57,4	52,8
	Wady rozwojowe płodu:				
	Patologia stwierdzona makroskopowo				
	Zmiany zewnętrzne				
	Żuchwa: niedorozwój				
	Liczba płodów (%)	0	0	0	7 (8,0)*
	Liczba miotów (%)	0	0	0	5 (27,8)**
	Wady rozwojowe trzewi				
	Język: brak				
	Liczba płodów (%)	0	0	0	6 (6,9)*
	Liczba miotów (%)	0	0	0	6 (33,3)**
	Wady rozwojowe kośćca				
	Szczęka: rozszczep				
	Liczba płodów (%)	0	0	0	10 (11,5)**
	Liczba miotów (%)	0	0	0	8 (44,4)**
	Żebra: szyjne				
	Liczba płodów (%)	2 (1,4)	0	1 (0,70)	0
	Liczba miotów (%)	1 (56)	0	1 (5,9)	0
	Segment mostka: Zniekształcenie				
	Liczba płodów (%)	2 (1,4)	1 (0,8)	0	1 (1,2)
	Liczba miotów (%)	2 (11,1)	1 (6,3)	0	1 (5,6)
	Całkowita liczba płodów (miotów) z wadami rozwojowymi	2 (2)	1 (1)	0	15 (10)

- Brak istotnych spostrzeżeń.
- Dokładny test Fisher`a: * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$

PRZYKŁAD

2.6.7.14. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa
Wpływ na rozwój przed- i pourodzeniowy oraz stan funkcjonalny organizmu matki

Tytuł sprawozdania: MM-180801: Badanie wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy szczurów po podaniu doustnym

Substancja badana: Kuritol sodowy

Model podobny do ICH 4.1.2?: Tak
Gatunek/Szczep: Szczury Wistar
Wiek na początku badania: 9-10 tygodni

Okres podawania: Od C6 do L21

Nr badania 97072

Umiejscowienie w CTD: tom 6 str. 1

Data podania pierwszej dawki: 8 października 95
Szczególne cechy badania: Brak

Dzień kojarzenia: 0 dzień
Sposób podawania: Sondą
Vehiculum/Postać: Woda
Mioty zbiorcze/indywidualne: zbierane do 4/płeć/miot

Zgodność z GLP: Tak

Najwyższa dawka niewywołująca efektów szkodliwych:
F_0 samice: 7,5 mg/kg
F_1 samce: 75 mg/kg
F_1 samice: 75 mg/kg

Dawka dobowa (mg/kg)		0 (kontrola)	7,5	75	750
F_0 samice:	Toksykokinetyka: AUC[b] (µg·h/ml)	-	2,4	21	150
	Liczba ciężarnych samic	23	21	22	23
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	0	0	8
	Obserwacje kliniczne:	-	-	++	+++
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Masa ciała w ciąży (%[a])	225	0	0	- 25**
	Masa ciała w okresie laktacji (%[a])	210	0	0	0
	Spożycie paszy w ciąży (%[a])	15 g	0	0	- 12*
	Spożycie paszy w okresie laktacji (%[a])	16 g	0	0	0
	Średni okres trwania ciąży (dni)	22,1	22,2	22,1	23,5[+]
	Nieprawidłowy poród	-	-	-	-

- Brak istotnych spostrzeżeń. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne C = dzień ciąży L = dzień laktacji
Test Dunnett`a: * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$
Test Kruskal-Wallis`a z procedurą Dunn`a + - $p<0,05$
a - Na końcu okresu ciąży lub laktacji. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Opracowanie znamienności statystycznej oparto na podstawie konkretnych danych (nie w oparciu o procentowe różnice).
b - Z badania nr 97227.
(cdn.)

PRZYKŁAD

2.6.7.14. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa **(cd.)** **Nr badania** 95201

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**	7,5	75	750
F_1 mioty: (Przed odsadzeniem)	Liczba badanych miotów	23	21	22	15
	Średnia liczba noworodków/miot	13,6	13,8	14,9	$11,2^{++}$
	Średnia liczba żywych noworodków/miot	13,5	13,8	14,6	$9,4^{++}$
	Średnia liczba martwych noworodków/miot	0,1	0,0	0,3	$1,8^{+}$
	Przeżycie pourodzeniowe do 4 dnia	-	-	-	-
	Przeżycie pourodzeniowe do odsadzenia	-	-	-	-
	Zmiana masy ciała noworodków[a] (g)	60	58	62	53*
	Stosunek płci noworodków (% samców)	51	53	49	51
	Objawy kliniczne u noworodków	-	-	-	-
	Wyniki sekcji noworodków	-	-	-	-
F_1 samce: (Po odsadzeniu)	Liczba badanych samców	23	21	22	15
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	-	-	-	-
	Obserwacje kliniczne:	-	-	-	-
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Zmiana masy ciała[b] (g)	200	195	195	186*
	Spożycie paszy (%[b])	15 g	0	0	- 11*
	Odwiedzenie napletka	-	-	-	-
	Funkcje czuciowe	-	-	-	-
	Aktywność ruchowa	-	-	-	-
	Uczenie się i zapamiętywanie	-	-	-	-
	Średnia liczba dni przed kojarzeniem	2,4	3,3	2,9	3,5
	Liczba samców kojarzonych	23	21	21	23
	Liczba samców płodnych	23	21	19	20

- Brak dodatkowych obserwacji. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne
Test Dunnett`a: * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$
Test Kruskal-Wallis`a z procedurą Dunn`a + - $p<0,05$ ++ - $p<0,01$
a - Od urodzenia do odsadzenia.
b - Od odsadzenia do czasu kojarzenia. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Opracowanie znamienności statystycznej oparto na podstawie konkretnych danych (nie w oparciu o procentowe różnice).
(cdn.)

PRZYKŁAD

2.6.7.14. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa **(cd.)** **Nr badania** 95201

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**	**7,5**	**75**	**750**
F_1 samice: (Po odsadzeniu)	Liczba badanych samic	23	21	22	23
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	1	0	0
	Obserwacje kliniczne:	-	-	-	-
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Zmiana masy ciała przed kojarzeniem[a] (g)	226	230	235	196
	Zmiana masy ciała w ciąży (g)	153	160	144	158
	Spożycie paszy przed kojarzeniem (%[b])	15 g	0	0	- 13*
	Spożycie paszy w ciąży (%[a])	16 g	0	0	0
	Średni wiek drożności pochwy (dni)	-	-	-	-
	Funkcje czuciowe	-	-	-	-
	Aktywność ruchowa	-	-	-	-
	Uczenie się i zapamiętywanie	-	-	-	-
	Liczba dni przed kojarzeniem	2,4	3,3	3,1	3,5
	Liczba samic z nasieniem w pochwie	23	21	21	23
	Średnia liczba ciężarnych samic	23	21	20	21
	Średnia liczba ciałek żółtych	16,4	16,2	15,8	15,5
	Średnia liczba implantacji	15,8	15,2	14,4	14,9
	Średni % strat przedimplantacyjnych	3,8	6,3	12,3	3,7
F_2 mioty:	Średnia liczba żywych zarodków/miot	15,0	14,9	13,6	14,4
	Średnia liczba resorpcji	0,8	0,3	0,8	0,5
	Liczba martwych zarodków	0	0	0	0
	Średni % strat poimlantacyjnych	5,1	2,2	5,2	3,4
	Masa ciała płodów (g)	3,69	3,65	3,75	3,81
	Stosunek płci płodów (% samców)	53	49	54	54
	Wady rozwojowe płodu	-	-	-	-

- Brak istotnych spostrzeżeń. + Łagodne ++ Umiarkowane +++ Znaczne
Test Dunnett'a: * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$
a - Od odsadzenia do czasu kojarzenia.
b - W okresie po odsadzeniu. Dla grup kontrolnych podano wartości średnie. Dla grup badanych podano procentowe różnice w stosunku do kontroli. Opracowanie znamienności statystycznej oparto na podstawie konkretnych danych (nie w oparciu o procentowe różnice).

PRZYKŁAD

2.6.7.16. Inne badania toksyczności

Substancja badana: Kuritol sodowy

Gatunek/ Szczep:	**Metoda Podawania:**	**Okres Podawania**	**Dawka mg/kg**	**Płeć i Liczba/grupę**	**Istotne Spostrzeżenia**	**Nr badania**
Właściwości antygenowe						
Świnki morskie	Podskórna	Jeden raz w tygodniu przez 3 tygodnie; test prowokacji 1 tydzień później	0,5 mg	5 M, 5 F	Dodatnia reakcja nadwrażliwości typu opóźnionego o łagodnym nasileniu. Brak objawów biernej anafilaksji skórnej lub ogólnoustrojowej.	97012
Zanieczyszczenia						
Szczury Wistar	Sondą	2 tygodnie	0, 1000, 2000	10 M, 10 F	MM-180801 z dodatkiem zanieczyszczenia - 2% izomeru Z; działanie toksyczne porównywalne do MM-180801 bez tego zanieczyszczenia.	97025

Moduł 2.7 Podsumowanie kliniczne

Wprowadzenie

Podsumowanie kliniczne przedstawia szczegółowe, rzeczowe streszczenie wszystkich informacji klinicznych zawartych w CTD. Obejmuje ono dane przedstawione w sprawozdaniach z badań klinicznych ICH E3; dane uzyskane z meta-analiz lub innych analiz w obrębie badania, z których pełne sprawozdania zawarto w Module 5; oraz dane po wprowadzeniu do obrotu produktów, które sprzedawano już w innych regionach. Porównania i analizy wyników badań przedstawionych w dokumencie koncentrują się na obserwacjach opartych na faktach. Przegląd kliniczny CTD, przeciwnie, zawiera krytyczną analizę programu badań klinicznych i jego wyników, wraz z omówieniem i interpretacją wyników klinicznych, a także przedstawieniem pozycji badanego produktu leczniczego w arsenale leków.

Długość Podsumowania klinicznego będzie się istotnie zmieniać w zależności od przekazywanych informacji, jednak spodziewana objętość, bez dołączonych tabel, zwykle będzie mieścić się w zakresie od 50 do 400 stron.

Spis treści

Zaleca się, by Podsumowanie kliniczne było poprzedzone spisem treści, takim jak przedstawiony poniżej:

2.7.1. PODSUMOWANIE BADAŃ BIOFARMACEUTYCZNYCH I ODNOŚNYCH METOD ANALITYCZNYCH
- 2.7.1.1. Informacje ogólne i przegląd
- 2.7.1.2. Podsumowanie wyników poszczególnych badań
- 2.7.1.3. Porównanie i analizy wyników badań

2.7.2. PODSUMOWANIE KLINICZNYCH BADAŃ FARMAKOLOGICZNYCH
- 2.7.2.1. Informacje ogólne i przegląd
- 2.7.2.2. Podsumowanie wyników poszczególnych badań
- 2.7.2.3. Porównanie i analizy wyników badań
- 2.7.2.4. Badania szczególne

2.7.3. PODSUMOWANIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ
- 2.7.3.1. Informacje ogólne i przegląd skuteczności klinicznej
- 2.7.3.2. Podsumowanie wyników poszczególnych badań
- 2.7.3.3. Porównanie i analizy wyników badań
- 2.7.3.4. Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania
- 2.7.3.5. Trwałość skuteczności i efekty tolerancji

2.7.4. PODSUMOWANIE BEZPIECZEŃSTWA KLINICZNEGO
- 2.7.4.1. Ekspozycja na lek
- 2.7.4.2. Zdarzenia niepożądane
- 2.7.4.3. Kliniczne oceny laboratoryjne
- 2.7.4.4. Czynności życiowe, *badanie lekarskie* i inne obserwacje związane z bezpieczeństwem
- 2.7.4.5. Bezpieczeństwo w specjalnych grupach i sytuacjach
- 2.7.4.6. Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

2.7.5. PIŚMIENNICTWO

2.7.6. SKRÓTOWE PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW POSZCZEGÓLNYCH BADAŃ

2.7.1. PODSUMOWANIE BADAŃ BIOFARMACEUTYCZNYCH I ODNOŚNYCH METOD ANALITYCZNYCH

2.7.1.1. Informacje ogólne i przegląd

Podaje się ogólny obraz przebiegu procesu rozwoju leku, przedstawienie formy dawkowania *in vitro* i *in vivo* oraz ogólny sposób postępowania i zasadę tworzenia bazy danych o dostępności biologicznej (BA), porównawczej BA, równoważności biologicznej (BE) oraz profilu uwalniania substancji czynnej *in vitro*. Przytacza się wszelkie wytyczne lub piśmiennictwo wykorzystywane podczas planowania i przeprowadzania badań. Przedstawia się również przegląd stosowanych metod analitycznych, ze szczególnym naciskiem na przedstawienie charakterystyki walidacji metody oznaczania zawartości, w szczególności zakres liniowości, czułość, specyficzność oraz kontrolę jakości, w szczególności dokładność i precyzję. Nie umieszcza się szczegółowych informacji o poszczególnych badaniach.

2.7.1.2. Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Przedstawia się wykaz wszystkich badań biofarmaceutycznych w tabeli tak jak w załączniku do części 2.7.1 wraz z opisami odpowiednich cech i wyników każdego badania, które wniosło istotne dane *in vitro* lub *in vivo* oraz informacje dotyczące BA i BE. Krótkie opisy zawierają istotne cechy projektu oraz istotne wyniki. Podobne badania mogą być opisane razem, z zaznaczeniem wyników poszczególnych badań i istotnych różnic między nimi. Opisy te stanowią skrót streszczenia ICH E3. Odniesienia lub linki elektroniczne do pełnego sprawozdania z każdego badania zawiera się w opisach.

2.7.1.3. Porównanie i analizy wyników badań

W tej części zamieszcza się rzeczowe podsumowanie wszystkich badań uwalniania substancji czynnej *in vitro*, BA i porównawczej BA przeprowadzonych z substancją czynną lub produktem leczniczym, ze zwróceniem szczególnej uwagi na różnice między wynikami badań. Przegląd ten streszcza wyniki w formie tekstowej i tabelarycznej tak jak w załączniku do części 2.7.1, uwzględniając następujące zagadnienia:

1) dowody wpływu zmian postaci i wytwarzania na uwalnianie substancji czynnej *in vitro* i BA oraz wnioski dotyczące BE; gdy wprowadza się zmiany w produkcji lub postaci produktów zawierających złożone substancje czynne, w szczególności białko, można przeprowadzić badania PK porównujące produkt przed i po zmianach, aby stwierdzić, czy właściwości PK nie zmieniły się pod wpływem przekształceń produktu; mimo że badania takie są niekiedy określane jako badania BE, zwykle ich celem nie jest ocena uwalniania substancji czynnej z produktu leczniczego, badania te przedstawia się w tej części; same badania PK mogą być niewystarczające do ustalenia podobieństwa między produktami leczniczymi; w wielu przypadkach zalecane mogą być badania farmakodynamiczne PD lub badania kliniczne; ponadto, zależnie od okoliczności, potrzebne mogą być dane o antygenowości; wyniki badań innego typu podaje się w odpowiednich częściach wniosku;

2) dowody w zakresie wpływu pokarmu na BA i wnioski dotyczące BE w zależności od typu posiłku lub czasu podawania posiłku, jeżeli dotyczą;

3) dowody korelacji między uwalnianiem substancji czynnej *in vitro* a BA, łącznie z wpływem pH na uwalnianie, oraz wnioski wynikające z charakterystyki uwalniania substancji czynnej;

4) porównawcza BA, wraz z wnioskami na temat BE, dla mocy różnych form dawkowania;

5) porównawcza BA produktów leczniczych wykorzystywanych w badaniu klinicznym — dla badań klinicznych dostarczających istotnych dowodów skuteczności i produktów leczniczych, które mają być wprowadzone do obrotu;

6) źródło i wielkość zaobserwowanej zmienności międzyosobniczej i zmienności wewnątrzosobniczej dla każdego preparatu w porównawczym badaniu BA.

Część 2.7.1. Załącznik

Tabele i rysunki zamieszcza się w tekście, jeżeli poprawia to przejrzystość dokumentu. Długie tabele można umieścić w załączniku na końcu tej części. Dla uproszczenia wymienione tam tabele przedstawiono na końcu części dotyczącej Modułu 2.

Tabele 2.7.1.1 i 2.7.1.2 stanowią przykład formatu tabelarycznego, w którym przedstawia się informacje i wyniki dotyczące, odpowiednio, badań BA i uwalniania substancji czynnej *in vitro*. Przykłady te obrazują wyniki jak również typ i projekt badania. Tabele sporządzane w celu przedstawiania wyników badań BE mogą też zawierać średnie wskaźniki — badany/referencyjny dla Cmax i AUC oraz ich 90% przedział ufności lub aktualnie zalecane metody oceny BE.

Tabele te nie stanowią szablonów, jedynie ilustrują rodzaj informacji, które należy uwzględnić przy projektowaniu tabel do badań biofarmaceutycznych. Podmiot odpowiedzialny decyduje, czy, dla uzyskania większej przejrzystości, informacje i wyniki tych badań będą zaprezentowane w postaci tabel, tekstu czy rysunków.

2.7.2. PODSUMOWANIE KLINICZNYCH BADAŃ FARMAKOLOGICZNYCH

2.7.2.1. Informacje ogólne i przegląd

Przedstawia się ogólny obraz klinicznych badań farmakologicznych. Badania te obejmują badania kliniczne wykonane w celu określenia farmokokinetyki (PK) i farmakodynamiki (PD) u człowieka oraz badania *in vitro* na ludzkich komórkach, tkankach i pokrewnych materiałach — biomateriały pochodzenia ludzkiego, związane z procesami PK. Jeżeli chodzi o szczepionki, zamieszcza się dane o odpowiedzi immunologicznej potwierdzające wybór dawki, schemat dawkowania i postać produktu końcowego. Zależnie od potrzeb, można również cytować stosowne dane podsumowane w częściach 2.7.1, 2.7.3 i 2.7.4, aby zapewnić kompleksowy obraz podejścia do zagadnienia i zasady przygotowania bazy danych o PK, PD, związku między PK i PD (PK/PD) i biomateriałach pochodzenia ludzkiego. Nie zamieszcza się szczegółowych informacji o poszczególnych badaniach.

Część tę rozpoczyna się od krótkiego przeglądu badań biomateriałów pochodzenia ludzkiego, które przeprowadzono z myślą o pomocy w interpretacji danych PK i PD. Istotne są badania przenikalności, w szczególności wchłanianie jelitowe, przejście bariery krew-mózg, wiązania z białkami, metabolizmu wątrobowego i metabolicznych interakcji między lekami. Po informacjach tych przedstawia się krótki przegląd badań klinicznych przeprowadzonych w celu opisania PK i PD produktu leczniczego, w tym badań zależności PK i PD u osób zdrowych i pacjentów oraz stosowny wpływ czynników wewnętrznych i zewnętrznych na PK i związki między PK i PD (PK/PD).[1] Opisuje się najistotniejsze aspekty projektu badania i analizy danych, w szczególności wybór dawki pojedynczej lub wielokrotnej, populację badaną, wybór badanych czynników wewnętrznych lub zewnętrznych, wybór PD punktów końcowych, zastosowanie metody tradycyjnej lub populacyjnej w zbieraniu i analizowaniu danych do określenia PK lub PD.

2.7.2.2. Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Dostarcza się tabelaryczny wykaz wszystkich klinicznych badań farmakologicznych, tak jak w załączniku do części 2, wraz z opisem odpowiednich cech i wyników każdego istotnego badania, które dostarczyło dane *in vitro* i *in vivo* oraz informacje dotyczące PK, PD i PK/PD. Krótkie opisy zawierają najważniejsze cechy projektu oraz wyniki. Badania podobne opisuje się razem, przedstawiając wyniki poszczególnych badań

[1] W wytycznej ICH, „E5 Czynniki etniczne w akceptacji zagranicznych prób klinicznych", czynniki mogące wywołać różne reakcje na lek w różnych populacjach zostały podzielone na *wewnętrzne czynniki etniczne* i *zewnętrzne czynniki etniczne*. W niniejszej wytycznej kategorie te określa się, odpowiednio, jako *czynniki wewnętrzne i zewnętrzne*.

i wszelkie istotne różnice pomiędzy badaniami. Odnośniki lub linki elektroniczne do pełnego sprawozdania z każdego badania zamieszcza się w opisie.

W tej części zawiera się streszczenia badań PD lub PK/PD typu dawka-odpowiedź z farmakodynamicznymi punktami końcowymi. W niektórych przypadkach jednak, gdy dobrze kontrolowane badania PD lub PK/PD typu dawka-odpowiedź dostarczają ważnych dowodów skuteczności lub bezpieczeństwa, umieszcza się je, odpowiednio, w części 2.7.3 lub 2.7.4 i powołuje się na nie, nie streszczając ich w tej części.

2.7.2.3. Porównanie i analizy wyników badań

Przedstawia się wyniki wszystkich badań *in vitro* biomateriałów pochodzenia ludzkiego i badań PK, PD i PK/PD celem opisania PK, PD i zależności PK/PD leku. Opisuje się wyniki odnoszące się do zmienności międzyosobniczej i zmienności wewnątrzosobniczej oraz czynniki wewnętrzne i zewnętrzne wpływające na zależności farmakokinetyczne.

W tej części zamieszcza się rzeczową prezentację wszystkich danych dotyczących:

1) badań metabolizmu leku *in vitro* i interakcji między lekami *in vitro* oraz ich znaczenie kliniczne;
2) badań PK u człowieka, wraz z obliczeniami parametrów standardowych i źródeł zmienności; uwzględnia się dowody potwierdzające dobór dawki i indywidualizację dawki w docelowej populacji pacjentów oraz w populacjach szczególnych, takich jak zwłaszcza dzieci lub pacjenci w wieku podeszłym, pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby;
3) porównania PK dawki pojedynczej i dawki wielokrotnej;
4) populacyjnych analiz PK, takich jak wyniki oparte na rzadkim pobieraniu próbek w badaniach dotyczących zmienności międzyosobniczej w PK lub PD substancji czynnych produktu leczniczego, które mogą być spowodowane czynnikami zewnętrznymi lub wewnętrznymi;
5) zależności dawka-odpowiedź lub stężenie-odpowiedź; w omówieniu przedstawia się dowody potwierdzające wybór dawkowania i przerw pomiędzy dawkami, ocenianymi w istotnych badaniach klinicznych; dodatkowo informacje potwierdzające zalecenia na temat dawkowania umieszczone na proponowanej etykiecie przedstawia się w części 2.7.3.4;
6) istotnych niezgodności w bazie danych biomateriałów pochodzenia ludzkiego, PK lub PD;
7) badań PK, które wykonano w celu ustalenia, czy dane kliniczne z badań wykonanych zagranicą można ekstrapolować na nowy region — ICH E5. Wynik badań i analizy podobieństwa między danymi PK dla różnych regionów i ras streszcza się w tej części; badania z wykorzystaniem PD znaczników biologicznych, lecz nie wykorzystane do oceny skuteczności klinicznej, mogą być streszczone w niniejszej części; można utworzyć niezależny podpunkt uzupełniający celem streszczenia danych tego typu.

2.7.2.4. Badania szczególne

Przedstawia się badania dostarczające danych szczególnych, dotyczących określonych typów produktów leczniczych. Dla badań immunogenności i innych badań, w których dane mogą być powiązane z danymi o PK, PD, bezpieczeństwie i skuteczności, w części tej jest podsumowanie wyjaśnień takich powiązań. Wszelki zaobserwowany lub potencjalny wpływ na PK, PD, bezpieczeństwo i skuteczność omawia się również w innych odpowiednich częściach Podsumowania klinicznego, z odniesieniami do tej części. Badania u ludzi podejmujące określony problem bezpieczeństwa nie opisuje się w tej części, lecz w części 2.7.4: Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego.

Przykład 1: Immunogenność

Przedstawia się streszczenie danych dotyczących immunogenności produktów leczniczych białkowych i innych produktów, dla których zmierzono specyficzne reakcje immunologiczne. Dane o immunogenności szczepionek lub innych produktów przeznaczonych do wywoływania specyficznych reakcji immunologicznych zamieszcza się w części 2.7.3 na temat skuteczności. Stosowane metody oznaczania zawartości opisuje się krótko i podsumowuje informacje o ich wiarygodności, takie jak czułość, specyficzność, rzetelność; umieszcza się odnośniki do szczegółowych informacji we wniosku.

Dane dotyczące występowania przeciwciał, ich miana, czasu rozpoczęcia i trwania odpowiedzi przedstawia się dla każdego zastosowanego typu testu do badania przeciwciał, takich jak IgG metodą ELISA, neutralizacja. Analizuje się i streszcza zależności między tworzeniem przeciwciał a chorobą zasadniczą, jednocześnie przyjmowanymi lekami, dawką, czasem trwania, schematem dawkowania i postacią. W przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do podawania długotrwałego, ciągłego, analizuje się i streszcza wszystkie dane na temat wpływu przerw w leczeniu na właściwości antygenowe.

Szczególne znaczenie ma streszczenie analiz potencjalnych, klinicznie znaczących korelacji związanych z immunogennością w szczególności ustalenie zakresu, w jakim obecność przeciwciał określonego typu lub miana wydaje się korelować ze zmianami PK, PD, utratą skuteczności, utratą profilu zdarzeń niepożądanych lub pojawieniem się zdarzeń niepożądanych. Szczególną uwagę zwraca się na zdarzenia, które mogą mieć charakter immunologiczny w szczególności choroba posurowicza i zdarzenia mogące wynikać z wiązania krzyżowo-reaktywnych substancji endogennych przez przeciwciała przeciwko podanemu produktowi leczniczemu.

Przykład 2: Mikrobiologia kliniczna

Dla produktów leczniczych przeciwko drobnoustrojom lub wirusom badania *in vitro* opisujące spektrum działania są ważną częścią programu badań dotyczą-

cych skuteczności klinicznej. Badania skuteczności klinicznej obejmujące charakterystykę wrażliwości szczepów klinicznych, w ramach określenia skuteczności, opisuje się w części 2.7.3, Podsumowanie skuteczności klinicznej. Jednak badania wrażliwości *in vitro* szczepów bakterii z różnych części świata, nie w kontekście badania skuteczności klinicznej, będą zawarte w tej części.

Część 2.7.2. Załącznik

Tabele i rysunki umieszcza się w tekście odpowiednich części, jeżeli poprawia to czytelność dokumentu. Długie tabele można umieścić w załączniku na końcu danej części.

Tabela 2.7.2.1 jest przykładem formatu tabelarycznego służącego prezentowaniu informacji i wyników związanych z badaniami farmakokinetycznych interakcji między lekami. Podobne tabele można sporządzić dla badań PK/PD, badań typu dawka-odpowiedź, badań wpływów na biomateriały pochodzenia ludzkiego oraz populacyjnych badań PK. Tabela ta nie stanowi szablonu; ilustruje ona rodzaj informacji, którą powinni wziąć pod uwagę sponsorzy przy projektowaniu własnych tabel. Podmiot odpowiedzialny decyduje, jaka forma przedstawienia informacji i wyników klinicznych badań farmakologicznych jest najkorzystniejsza dla ich przejrzystości: tabele, tekst czy rysunki.

Projektując tabele dla innych rodzajów klinicznych badań farmakologicznych, podmiot odpowiedzialny uwzględnia załączenie poniższych kategorii informacji:

1) badania metabolizmu z wykorzystaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego: użyte biomateriały w szczególności mikrosomy, hepatocyty, leki o modelowym metabolizmie, szlaki enzymatyczne i procent udziału oraz odpowiednie parametry kinetyczne w szczególności Vmax, Km;
2) badania *in vitro* interakcji między lekami z wykorzystaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego:
   — dla badań innych leków hamujących nowy lek należy opisać hamowane metabolity, zaburzone szlaki enzymatyczne, zakres stosowanych stężeń inhibitora, wartości IC_{50} i K_i oraz proponowany mechanizm inhibicji;
   — dla badań hamującego wpływu nowego leku na inne leki należy opisać hamowane leki i metabolity wraz z wyżej wymienionymi informacjami;
3) populacyjne badania PK: badane zmienne współzależne, liczba i rodzaj badanych uczestników lub pacjentów, zbiorcze parametry statystyczne i ostateczne obliczenia średnich ±odchylenie standardowe parametrów PK.

Przykłady te służą jedynie ilustracji, a do sponsora należy decyzja, które informacje zaprezentować.

2.7.3. PODSUMOWANIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Dla każdego wskazania przedstawia się odrębną część 2.7.3, jakkolwiek ściśle związane wskazania mogą być opisane razem. Składając więcej niż jedną część 2.7.3, poszczególne części oznacza się jako 2.7.3A, 2.7.3B, 2.7.3C.

2.7.3.1. Informacje ogólne i przegląd skuteczności klinicznej

Opisuje się program kontrolowanych badań i innych odnośnych badań we wniosku, które oceniały skuteczność pod względem wnioskowanych wskazań. Wszelkie wyniki tych badań dotyczące oceny bezpieczeństwa omawia się w części 2.7.4 — Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego.

Na początku zamieszcza się krótki przegląd projektu kontrolowanych badań przeprowadzonych w celu oceny skuteczności. Badania te obejmują: badania typu dawka-odpowiedź, porównawczą skuteczność, długotrwałą skuteczność i skuteczność w podgrupach populacji. Omawia się zasadnicze cechy projektu badania w szczególności: randomizację, zaślepienie, wybór leczenia kontrolnego, wybór populacji pacjentów, nietypowe cechy projektu takie jak projekty w układzie skrzyżowanym lub projekty z randomizowanym wykluczeniem, stosowanie okresów wprowadzających *(run-in),* inne cechy stosowanej metodyki, punkty końcowe badania, czas trwania badania oraz wcześniej określone plany analizy wyników badania. Mimo że część ta jest poświęcona głównie badaniom klinicznym, może ona zawierać, jeżeli jest to potrzebne, odniesienia do danych nieklinicznych i klinicznych danych farmakologicznych, tworząc w ten sposób kompleksowe podsumowanie badań skuteczności u ludzi. Część ta nie zawiera szczegółowych informacji o poszczególnych badaniach.

2.7.3.2. Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Przedstawia się tabelaryczną listę wszystkich badań, które dostarczyły lub zostały zaprojektowane w tym celu, informacje dotyczące skuteczności produktu leczniczego — według załącznika do części 2.7.3, wraz z opisami istotnych badań. Opisuje się krótko, zamieszczając podstawowe cechy projektu i wyniki. Podobne badania mogą być opisane razem, z zaznaczeniem wyników poszczególnych badań i wszelkich istotnych różnic między badaniami. Dla badań, które wiele wniosły również do analizy bezpieczeństwa, opisy badań zawierają informacje o zakresie ekspozycji badanych osób na badany produkt leczniczy lub czynnik kontrolny oraz o sposobie zbierania danych o bezpieczeństwie. Opisy te stanowią skrót streszczeń sprawozdań z badań klinicznych (ICH E3). W opisach znajdują się odnośniki lub linki elektroniczne do pełnego sprawozdania z każdego badania.

W tej części znajdują się opisy wszelkich badań pomostowych stosujących kliniczne punkty końcowe, to jest — określone badania przeznaczone do oceny możliwości ekstrapolacji pewnych rodzajów obcych danych klinicznych — danych z badań przeprowadzonych w innym regionie na nowy region — ICH E5. Przeprowadza się w miarę potrzeby analizę wyników tych badań oraz innych informacji w szczególności danych z zakresu PK i PD, dotyczących możliwości ekstrapola-

cji wyników skuteczności i bezpieczeństwa z badań obcych —przeprowadzonych w innym regionie. Wnioski z tego typu analiz zapisuje się na początku części 2.7.3.3.2 — Porównanie wyników skuteczności wszystkich badań, natomiast pełne sprawozdanie z analizy przedstawia się w Module 5.

2.7.3.3. Porównanie i analizy wyników badań

Przy pomocy, odpowiednio, tekstu, rysunków i tabel według załącznika do części 2.7.3, podpunkty części 2.7.3.3 streszczają wszystkie dostępne dane opisujące skuteczność leku. Podsumowanie to zawiera analizy wszystkich danych, niezależnie od ich udziału we wniosku ogólnym, omawia, w jakim stopniu wyniki odpowiednich badań wzajemnie się potwierdzają lub nie potwierdzają. Przedstawia się wszelkie istotne niezgodności danych dotyczących skuteczności oraz opisuje się wszystkie dziedziny wymagające dalszego poznania.

Wykorzystuje się zwykle dwa typy analiz: porównanie wyników poszczególnych badań i analizę połączonych danych pochodzących z różnych badań. Szczegóły analiz zbyt obszernych, by mogły być przedstawione w dokumencie streszczającym, ujmuje się w odrębnym sprawozdaniu w części 5.3.5.3 Modułu 5.

Ta część zawiera też odniesienia do ważnych dowodów z części 2.7.2, takich jak dane potwierdzające informacje o dawkowaniu i sposobie podawania na etykiecie. Dane te obejmują zalecane dawkowanie i przerwę między dawkami, dowody na indywidualizację dawkowania i potrzebę modyfikacji dawek w szczególnych podgrupach w szczególności u dzieci lub osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, oraz dane dotyczące zależności odpowiedzi na dawkę lub odpowiedzi na stężenie (PK/PD).

2.7.3.3.1. Badane populacje

Opisuje się demograficzne i inne podstawowe cechy pacjentów uczestniczących we wszystkich badaniach skuteczności z koniecznością uwzględnienia następujących informacji:

1) charakterystyka choroby w szczególności ciężkość i czas trwania, wcześniejsze leczenie uczestników badania oraz kryteria włączenia/wyłączenia z badania;
2) różnice w podstawowych cechach badanych populacji w różnych badaniach lub grupach badań;
3) wszelkie różnice między populacjami ujętymi w podstawowych analizach skuteczności a całkowitą przewidywaną populacją pacjentów otrzymujących produkt leczniczy po wprowadzeniu go do obrotu;
4) oszacowanie liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z badań, termin wycofania — określony dzień badania lub wizyty podczas okresu leczenia lub obserwacji oraz powody zaprzestania uczestnictwa w badaniu.

Pomocna może okazać się tabelaryczna prezentacja zestawień i porównań badanych populacji w poszczególnych badaniach.

2.7.3.3.2. Porównanie wyników skuteczności wszystkich badań

Podsumowuje się wyniki wszelkich badań pomostowych, w których stosowano kliniczne punkty końcowe, to jest określone badania stosowane celem oceny możliwości ekstrapolacji pewnych rodzajów obcych, pochodzących z innego regionu, danych klinicznych na nowy region — ICH E5. W tej części podsumowuje się analizę podobieństwa skuteczności u uczestników badań w różnych regionach oraz inne informacje mogące potwierdzać ekstrapolację danych dotyczących skuteczności na nowy region. Można stworzyć odrębny podpunkt, w którym podsumowane będą dane tego typu.

Wyniki wszystkich badań przeznaczonych do oceny skuteczności produktu leczniczego streszcza się i porównuje, uwzględniając badania dające wyniki nierozstrzygające lub negatywne. Opisuje się istotne różnice w projekcie badania, takie jak: punkty końcowe, grupa kontrolna, czas trwania badania, metody statystyczne, populacja chorych i dawka.

Przy porównaniu wyników badań zwraca się szczególną uwagę na wcześniej określone pierwotne punkty końcowe. Jednakże, jeżeli pierwotne punkty końcowe dotyczyły różnych zmiennych lub punktów czasowych w różnych badaniach skuteczności, może być pomocne przedstawienie porównań między badaniami dotyczących ważnych danych uzyskanych we wszystkich badaniach. Jeżeli ważne są wyniki w zależności od czasu, wyniki badań można przedstawić w postaci wykresu ilustrującego zmianę w zależności od czasu dla każdego badania.

Dla ułatwienia interpretacji szacunków punktowych przedstawia się przedziały ufności dla efektów leczenia. Jeżeli wykazano różnice między placebo a badanymi lekami w odchyleniu od wartości wyjściowej, wartości wyjściowe i stopień działania we wszystkich leczonych grupach, łącznie z grupą placebo i grupą z aktywną kontrolą, jeżeli są stosowane, przedstawia się w tabeli lub tekście dołączonym do rysunku. Jeżeli celem aktywnej kontroli w badaniu było wykazanie, że produkt leczniczy jest tak samo skuteczny lub nie mniej skuteczny, należy podać różnice lub wskaźnik wyników między metodami leczenia wraz z przedziałem ufności. Wyniki należy ocenić, stosując wcześniej zdefiniowane kryteria określające, czy produkt leczniczy jest tak samo skuteczny lub nie mniej skuteczny niż aktywna kontrola wraz z uzasadnieniem kryteriów oraz przedstawia się dowody na stwierdzenie, że badanie(-a) posiadało odpowiednio czułą metodę — ICH E10.

Przedstawia się i omawia istotne różnice między wynikami badań o podobnym projekcie. Opisuje się porównania czynników poszczególnych badań, które mogły przyczynić się do różnic w wynikach.

Jeżeli przeprowadza się meta-analizę badań klinicznych, wyraźnie określa się, czy analiza ta jest wykonywana zgodnie z wcześniej przedstawionym protokołem, czy jest prowadzona *post hoc.* Opisuje się wszel-

kie różnice w projektach badań, populacjach lub pomiarach skuteczności stosowanych w badaniach, aby umożliwić ocenę adekwatności i poprawności wyników i wniosków — ICH E9. Szczegółowy opis metodologii i wyników meta-analizy zwykle wymaga osobnego sprawozdania — część 5.3.5.3 Modułu 5.

2.7.3.3.3. Porównanie wyników w subpopulacjach

Podsumowuje się wyniki poszczególnych badań lub ogólne analizy skuteczności w określonych populacjach. Celem tych porównań jest wykazanie, czy spodziewane działanie lecznicze jest zgodne we wszystkich badanych subpopulacjach, a szczególnie tych, które wymagają zwiększonej uwagi. Porównania uwypuklają widoczne różnice w skuteczności, które wymagają dalszych badań i omówienia. Stosuje się ograniczenia takich analiz — ICH E9, uwzględniając, że ich celem nie jest stworzenie podstawy dla konkretnych twierdzeń ani też próba poprawienia dowodów na skuteczność w sytuacjach, gdy ogólne wyniki są niezadowalające.

Biorąc pod uwagę ograniczoną wielkość prób w poszczególnych badaniach, należy przeprowadzić analizy porównawcze wielu badań, oceniające wpływ na skuteczność głównych czynników demograficznych: wieku, płci i rasy oraz innych z góry określonych lub powiązanych czynników wewnętrznych i zewnętrznych w szczególności ciężkości choroby, wcześniejszego leczenia, współistniejącej choroby, jednocześnie przyjmowanych leków, alkoholu, tytoniu, masy ciała. Niektóre czynniki mogą wynikać z kwestii ogólnych w szczególności dotyczących osób starszych lub wybranych zagadnień związanych z farmakologią leku bądź mogły pojawić się podczas wcześniejszego procesu rozwoju produktu leczniczego. Skuteczność w populacji dziecięcej rutynowo analizuje się we wnioskach odnośnie do proponowanego wskazania u dzieci. Jeżeli wykonywane są szerokie, szczegółowe analizy skuteczności, to, zależnie od rozmiarów zbioru danych, mogą one być umieszczone w Module 5 razem z wynikami analiz przedstawionymi w tym miejscu.

2.7.3.4. Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania

Przedstawia się kompleksowe podsumowanie i analizę wszystkich danych dotyczących zależności skuteczności od odpowiedzi na dawkę lub odpowiedzi na stężenie we krwi łącznie z zależnościami między dawką a stężeniem we krwi, a przez to wpływających na dobór dawki i przerwy między dawkami. Może ona zawierać odnośniki do stosownych danych z badań nieklinicznych, natomiast odpowiednie dane z badań farmakokinetycznych, innych klinicznych badań farmakologicznych oraz kontrolowane i niekontrolowane badania kliniczne podsumowuje się w celu zilustrowania zależności dawka-odpowiedź i stężenie we krwi-odpowiedź. Jeżeli chodzi o badania farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, z których dane zostały podsumowane w części 2.7.2.2, korzysta się z tych danych w niniejszym streszczeniu, z odniesieniami do streszczeń w części 2.7.2.2 bez ich powtarzania.

Pomimo że interpretacja sposobu, w jaki dane te potwierdzają określone zalecenia dawkowania, przedstawiona jest w Przeglądzie klinicznym, to w tym miejscu streszcza się wyniki poszczególnych badań i wszelkie analizy w obrębie badania, które będą wykorzystane do uzasadnienia zaleceń dawkowania, w tym zalecane dawki początkowe i maksymalne, metoda miareczkowania dawki i inne wskazówki związane z indywidualnym doborem dawkowania. Opisuje się wszystkie zauważone odchylenia od względnie prostych zależności dawka-odpowiedź lub stężenie we krwi-odpowiedź spowodowane nieliniowością farmakokinetyki, opóźnionym działaniem, tolerancją, indukcją enzymów.

Opisuje się wszystkie dowody różnic w zależnościach dawka-odpowiedź wynikające z wieku, płci, rasy, choroby pacjenta lub innych czynników. Omawia się wszystkie dowody odmiennych reakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych lub przedstawia się odnośniki do omówień w części 2.7.2. Opisuje się sposoby poszukiwania takich różnic, nawet jeżeli żadnych nie znaleziono w szczególności określone badania subpopulacji, analiza wyników skuteczności w podgrupach lub oznaczanie stężenia badanego leku we krwi.

2.7.3.5. Trwałość skuteczności i efekty tolerancji

Podsumowuje się dostępne informacje o trwałości skuteczności w czasie. Podaje się liczbę pacjentów, dla których dostępne są długoterminowe dane o skuteczności oraz długość ekspozycji na działanie produktu leczniczego. Odnotowuje się wszelkie dowody tolerancji — utrata działania terapeutycznego w miarę upływu czasu. Przydatne może być zbadanie zauważalnych związków między zmianami dawki w czasie a długotrwałą skutecznością.

Wnikliwie analizuje się badania kontrolowane, zaprojektowane cele gromadzenia danych na temat skuteczności długoterminowej, które to badania powinny być wyraźnie oddzielone od innych, mniej rygorystycznych badań, takich jak otwarte, szerokie badania. Rozróżnienie to dotyczy także konkretnych badań zaprojektowanych celem oceny efektu tolerancji i odstawienia. Dane dotyczące efektu odstawienia i efektu z odbicia, związane z bezpieczeństwem produktu, przedstawia się w części o bezpieczeństwie — część 2.7.4.

W klinicznych badaniach skuteczności długoterminowej rozpatruje się wpływ na ocenę wyników przedwczesnego przerwania terapii lub przejścia na inne modele terapii. Kwestie te mogą być też istotne dla klinicznych badań krótkoterminowych i omawia się je przy okazji opisu wyników tych prób, jeżeli są przydatne.

Część 2.7.3. Załącznik

Tabele i rysunki włącza się w tekst, gdy zwiększają one czytelność dokumentu. Długie tabele można umieścić w załączniku na końcu danej części.

Tabele opisują wszystkie badania dotyczące oceny skuteczności łącznie z badaniami, które są zakończone lub nie są jeszcze zakończone, badaniami, które nie wy-

kazały skuteczności z jakiegoś powodu, badaniami dostępnymi tylko jako publikacje, badaniami opisanymi w pełnych sprawozdaniach technicznych — ICH E3, oraz opisanymi w sprawozdaniach skróconych i przedstawiają najistotniejsze wyniki tych badań. Niezaplanowane, prowizoryczne analizy trwających badań nie są potrzebne ani zalecane. Jeżeli dokumentacja zawiera więcej niż jedną część 2.7.3 do wniosku obejmującego więcej niż jedno wskazanie, każda część jest opatrzona własnym załącznikiem z tabelami.

Przedstawiono przykładowe tabele dla leku przeciwko nadciśnieniu tętniczemu, lecz przykłady te nie są odpowiednie dla każdego wniosku. Wnioski muszą zawierać tabele i rysunki opracowane specjalnie dla danej klasy produktu leczniczego i prowadzonych badań.

Tabela 2.7.3.1 Opis klinicznych badań skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 2.7.3.2 Wyniki badań skuteczności

2.7.4. PODSUMOWANIE BEZPIECZEŃSTWA KLINICZNEGO

Przedstawia się podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w docelowej populacji chorych, łączące w sobie sprawozdania z poszczególnych badań klinicznych jak i inne stosowne sprawozdania w szczególności zintegrowane analizy bezpieczeństwa rutynowo składane w niektórych regionach.

Prezentację danych o bezpieczeństwie można rozpatrywać na trzech poziomach — ICH E3:

1) stopień ekspozycji — dawka, czas trwania, liczba pacjentów, rodzaj pacjentów — wymaga zbadania w celu określenia stopnia, w jakim bezpieczeństwo może być oceniane w oparciu o bazę danych;

2) przedstawia się i klasyfikuje najczęstsze zdarzenia niepożądane i zmiany w badaniach laboratoryjnych oraz podsumowuje ich występowanie;

3) przedstawia się ciężkie zdarzenia niepożądane, zdefiniowane w ICH E2A, oraz inne ważne zdarzenia niepożądane, zdefiniowane w ICH E3, i podsumowuje się ich występowanie. Zdarzenia te analizuje się pod względem częstotliwości w czasie, szczególnie dla produktów leczniczych, które mogą być przyjmowane w sposób przewlekły.

Profil bezpieczeństwa leku, opisany na podstawie analizy wszystkich klinicznych danych o bezpieczeństwie, przedstawia się w sposób szczegółowy, przejrzysty i obiektywny, stosując tabele i rysunki.

2.7.4.1. Ekspozycja na lek

2.7.4.1.1. Plan ogólnej oceny bezpieczeństwa i opisy badań bezpieczeństwa

Plan ogólnej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu opisuje się zwięźle, włączając szczególne zagadnienia i obserwacje dotyczące danych nieklinicznych, wszelkie skutki natury farmakologicznej oraz źródła danych o bezpieczeństwie — kontrolowane badania kliniczne, badania otwarte. Przedstawia się w tabeli listę wszystkich, odpowiednio pogrupowanych, badań klinicznych, które dostarczyły informacji o bezpieczeństwie według załącznika do części 2.7.4. Oprócz badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań niekontrolowanych, z których czerpie się informacje o bezpieczeństwie, w części tej zamieszcza się badania dotyczące szczególnych problemów bezpieczeństwa. Są to w szczególności badania porównujące częstość danego zdarzenia niepożądanego w dwóch sposobach leczenia, oceniające bezpieczeństwo w określonych podgrupach demograficznych, oceniające efekt odstawienia lub efekt z odbicia, lub określone zdarzenia niepożądane w tym sedacja, wpływ na funkcje seksualne, wpływ na prowadzenie pojazdów, brak zdarzeń niepożądanych z określonej grupy. Badania w innych wskazaniach niż wnioskowane oraz badania trwające także przedstawia się w tym miejscu, jeżeli mają znaczenie dla analizy bezpieczeństwa.

Opisy tych badań znajdują się w tym miejscu, z wyjątkiem opisów badań dostarczających danych zarówno o skuteczności, jak i o bezpieczeństwie, które umieszcza się w części 2.7.3.2 z odnośnikami w niniejszej części. Opisy sporządza się szczegółowo, aby przedstawić całokształt ekspozycji osób uczestniczących w badaniu na działanie badanego produktu leczniczego lub czynnika kontrolnego oraz umożliwić zrozumienie sposobu gromadzenia danych o bezpieczeństwie, w tym stosowanych metod i stopnia monitorowania bezpieczeństwa osób uczestniczących w poszczególnych badaniach. Jeżeli pewnych badań nie analizuje się osobno, lecz przeprowadza dla nich wspólną analizę bezpieczeństwa, zaznacza się to i można wówczas przedstawić jeden opis.

2.7.4.1.2. Ogólny zakres ekspozycji

Sporządza się tabelę według przykładu w załączniku do części 2.7.4 i odpowiedni tekst podsumowujący ogólny zakres ekspozycji na lek we wszystkich etapach programu badania klinicznego. W tabeli zamieszcza się liczbę osób poddanych działaniu produktu leczniczego w badaniach różnych typów i o różnych dawkach, sposobach podawania oraz czasie trwania. Jeżeli stosowano dużą liczbę różnych dawek i czasu leczenia, uporządkowuje się je w sposób odpowiedni dla danego leku. Dla danej dawki lub zakresu dawek czas trwania ekspozycji przedstawia się według liczby osób poddawanych leczeniu przez określone przedziały czasu, na przykład 1 dzień lub krócej, 2 dni do 1 tygodnia, 1 tydzień do 1 miesiąca, 1 miesiąc do 6 miesięcy, 6 miesięcy do 1 roku, dłużej niż 1 rok — ICH E3. Dla pewnych wniosków ważne może być wskazanie podgrup i grup diagnostycznych otrzymujących określone jednoczesne leczenie uważane za szczególnie istotne dla oceny bezpieczeństwa w zamierzonym zastosowaniu produktu leczniczego.

Wielkości dawki zastosowanej u poszczególnych uczestników w niniejszej prezentacji mogą być maksymalną dawką otrzymaną przez uczestnika, dawką o najdłuższym czasie przyjmowania i średnią dawką dobową, zależnie od sytuacji. W pewnych przypadkach, odpowiednia może być dawka skumulowana. Dawkowa-

nie opisuje się jako rzeczywistą dawkę dobową lub w mg/kg albo mg/m^2, zależnie od okoliczności. Jeżeli dostępne są dane o stężeniu leku, w szczególności stężeniu w czasie wystąpienia zdarzenia niepożądanego, maksymalnym stężeniu w osoczu, polu pod krzywą u poszczególnych badanych, to dane te mogą być pomocne w korelacji z działaniami niepożądanymi lub odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych.

Zakłada się, że wszystkie osoby, które zgłosiły się i otrzymały przynajmniej jedną dawkę leku, są ujęte w analizie bezpieczeństwa; jeżeli tak nie jest, wymagane jest wyjaśnienie.

2.7.4.1.3. Demograficzne i inne cechy populacji badanej

Przedstawia się tabelę podsumowującą cechy demograficzne — tabela 2.7.4.2, populacji poddanej działaniu produktu leczniczego podczas procesu jego rozwoju. Wybór przedziałów wiekowych uwzględnia kwestie omówione w ICH E7 i E11. Jeżeli względna ekspozycja grup demograficznych w próbach kontrolowanych różniła się od ogólnej ekspozycji, pomocne może być przygotowanie osobnych tabel.

Ponadto, jedna lub więcej tabel przedstawia odpowiednie cechy populacji badanej i liczby badanych o szczególnych cechach. Wśród tych cech powinny się znaleźć:

1) ciężkość choroby;

2) hospitalizacja;

3) upośledzona funkcja nerek;

4) współistniejące choroby;

5) jednoczesne stosowanie określonych leków;

6) położenie geograficzne.

Jeżeli cechy te rozkładają się inaczej w badaniach kontrolowanych w stosunku do całej bazy danych, sporządza się tabele dla obydwu grup danych.

Tekst towarzyszący tabelom przedstawia dysproporcje między produktem leczniczym badanym a placebo i produktem leczniczym porównawczym w odniesieniu do którejkolwiek z powyższych cech demograficznych, szczególnie jeżeli dysproporcje te mogłyby spowodować różnice w wynikach bezpieczeństwa.

Jeżeli określone osoby były wyłączone z badań z powodu współistniejącej choroby, ciężkości choroby, jednocześnie stosowanego leczenia, zaznacza się ten fakt.

Dla każdego wskazania przygotowuje się osobne tabele demograficzne, aczkolwiek blisko związane wskazania mogą być opisane razem, jeżeli cechy osób uczestniczących w badaniach pozwalają uznać ryzyko za jednakowe.

2.7.4.2. Zdarzenia niepożądane

2.7.4.2.1. Analiza zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych opisuje się w tekście oraz tabelach. Tekst zamieszcza się w odpowiednich podpunktach części 2.7.4.2.1, natomiast tabele, które nie zostały uwzględnione w tekście, zamieszcza się w załączniku do części 2.7.4.

W tabelach zamieszcza się wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły lub nasiliły się po rozpoczęciu leczenia, takie jak objawy podmiotowe i przedmiotowe wymagające natychmiastowego leczenia, zdarzenia niepożądane niewystępujące na początku leczenia oraz te, które występowały na początku leczenia, ale uległy nasileniu. Tabele zawierają wykaz wszystkich zdarzeń, liczbę uczestników badania, u których dane zdarzenie wystąpiło oraz częstość występowania u pacjentów leczonych danym produktem leczniczym w trakcie badania w porównaniu z produktami leczniczymi porównawczymi oraz z placebo. Tabele zawierają również wyniki dla każdej dawki oraz mogą być modyfikowane w celu przedstawienia zdarzeń niepożądanych pod kątem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, czasu wystąpienia od rozpoczęcia terapii oraz oceny związku przyczynowego z danym lekiem.

Odpowiednie jest przedstawienie danych według badań w przypadku, kiedy większość danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzi z niewielkiej liczby badań — jedno lub dwa badania — lub do badań zostały włączone różniące się w znacznym stopniu populacje pacjentów. W przypadku kiedy dane dotyczące ekspozycji nie pochodzą z małej liczby badań, grupuje się badania i łączy wyniki w celu poprawy dokładności obliczeń i zwiększenia czułości wykrywania różnic.

Często przydatne łączenie danych odnośnie do bezpieczeństwa między badaniami przeprowadza się uważnie, ponieważ w niektórych przypadkach interpretacja może być trudna, a łączenie danych może spowodować pominięcie rzeczywistych różnic. W tych przypadkach, w których różnice są znaczne, jest bardziej korzystne przedstawianie danych według badań. Uwzględnia się następujące możliwości:

1) najbardziej odpowiednie jest łączenie danych z podobnie zaprojektowanych badań, w szczególności pod względem dawki, czasu trwania, metod określania zdarzeń niepożądanych oraz populacji;

2) jeżeli występowanie określonego zdarzenia niepożądanego różni się znacznie w poszczególnych badaniach danej grupy, obliczenie łączne dostarcza mniej informacji;

3) każde badanie o nietypowym profilu zdarzeń niepożądanych przedstawia się oddzielnie;

4) odpowiedni zakres analizy zależy od ciężkości zdarzenia niepożądanego oraz od potwierdzenia związku przyczynowego z podawanym produktem leczniczym; różnice w częstości występowania związanych z podawaniem produktu leczniczego ciężkich działań niepożądanych lub działań niepożądanych wymagających odstawienia produktu leczniczego lub modyfikacji dawki wymagają bardziej szczegółowego przeanalizowania, podczas gdy częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych nie wymaga dodatkowej analizy;

5) analiza, u których uczestników badania występują wartości badań laboratoryjnych, odbiegające w znacznym stopniu od normy, może być przydatna w identyfikacji podgrup osób, szczególnie narażonych na wystąpienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Grupy badań, które wykorzystuje się w łącznych analizach bezpieczeństwa, obejmują:

1) wszystkie badania kontrolowane lub podgrupy badań kontrolowanych w tym wszystkie badania kontrolowane placebo, badania z jakąkolwiek pozytywną grupą kontrolną, badania z określoną, pozytywną grupą kontrolną lub badania dotyczące poszczególnych wskazań, badania przeprowadzone w różnych populacjach; grupy te są uważane za najlepsze źródło informacji o częstszych zdarzeniach niepożądanych oraz pozwalają różnicować zdarzenia niepożądane związane z produktem leczniczym oraz zdarzenia niepożądane spontaniczne; należy porównać częstość występowania w/w zdarzeń niepożądanych w grupach badanych oraz w grupach kontrolnych;
2) wszystkie badania, z wyłączeniem krótkoterminowych badań u zdrowych ochotników; grupa ta jest najbardziej przydatna do oceny rzadziej występujących zdarzeń niepożądanych;
3) wszystkie badania, w których stosowano określoną dawkę, schemat dawkowania lub jednoczesne określone leczenie;
4) badania, w których informacje o zdarzeniach niepożądanych uzyskiwane są z listy kontrolnej lub bezpośredniego wywiadu, oraz badania, w których zdarzenia niepożądane zgłaszane są dobrowolnie;
5) grupy badań według regionu.

Prawie zawsze jest bardzo przydatne utworzenie pierwszych dwóch podgrup; pozostałe podgrupy powinny być zróżnicowane w zależności od rodzaju produktu leczniczego oraz zweryfikowane z uwzględnieniem wyników poszczególnych badań. Niezależnie od zastosowanych metod należy pamiętać, że tak jak w przypadku wyników pojedynczych badań, jakakolwiek ocena liczbowa jest często tylko przybliżeniem wartości rzeczywistej.

W przypadku podjęcia decyzji o łączeniu danych z kilku badań, przedstawia się uzasadnienie wyboru metody łączenia danych. Powszechne jest łączenie zdarzeń z licznika z mianownikami wybranych badań. Dostępne są również inne metody służące do łączenia wyników z różnych badań w szczególności ocena danych z badań w zależności od wielkości badania lub przeciwnie do ich zmienności.

Jeżeli między badaniami klinicznymi występują różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, różnice te opisuje się wraz z przedyskutowaniem możliwych przyczyn ich występowania w szczególności różnice odnoszące się do badań w poszczególnych populacjach, różnice dotyczące dawki, różnice odnośnie do metod zbierania danych dotyczących zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane opisuje się w sposób podany w indywidualnym sprawozdaniu z badania — ICH E3. Przy łączeniu danych pochodzących z wielu badań używa się standardowych terminów dla opisu zdarzeń oraz łączy się określenia będące synonimami, dotyczące pojedynczego, głównego terminu. W tym celu stosuje się standardowy słownik oraz terminologię ICH M1 przyjętą przez słownik terminów medycznych dla organów kontroli leków — MedDRA. Do momentu pełnego wdrożenia MedDRA mogą być stosowane inne słowniki, ale należy je wyszczególnić. Przedstawia się częstość wybranych określeń oraz odpowiednio zdefiniowanych grup.

Określenie, które zdarzenia niepożądane prowadzą do zmiany terapii, to jest odstawienia produktu leczniczego, zmiany dawki, konieczności dodatkowej terapii, może pomóc w ocenie ich znaczenia klinicznego. Przedstawia się to dodatkowo w tabelach, w których zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych lub w oddzielnych tabelach. Ogólna częstość odstawienia produktu leczniczego może być pomocna, ale również ważne jest wyszczególnienie określonych zdarzeń niepożądanych prowadzących do odstawienia produktu leczniczego, w oddzielnej tabeli. Główne terminy grupuje się zgodnie z terminologią przyjętą dla całego systemu i porządkuje według malejącej częstotliwości.

2.7.4.2.1.1. Częste zdarzenia niepożądane

Tabelaryczne przedstawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stosuje się w celu porównania tej częstości w grupie badanej i w grupie kontrolnej — załącznik do części 2.7.4. W analizie tej może być pomocne połączenie zdarzeń niepożądanych w poszczególne kategorie w zależności od ciężkości zdarzenia oraz związku z produktem leczniczym, co prowadzi do łatwiejszego porównania odpowiednich grup badanych. Zaznacza się, że o ile związek kategorii zdarzeń niepożądanych z produktem leczniczym może być uwzględniony, o tyle przedstawienie danych musi obejmować wszystkie zdarzenia niepożądane, niezależnie od tego, w jakim stopniu są one związane bądź niezwiązane z leczeniem. Oceny związku z produktem leczniczym są subiektywne i niespójne, zatem mogą wykluczyć nieoczekiwane zdarzenia niepożądane, które są faktycznie związane z leczeniem. Dodatkowo w ww. załączniku zamieszcza się porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupach badanych i w grupach kontrolnych w poszczególnych badaniach. Często przydatne jest przedstawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w wybranych badaniach w formie tabelarycznej — przykład tabeli 2.7.4.4 w załączniku do części 2.7.4.

Dokładniejsze przeanalizowanie zdarzeń niepożądanych, które wydają się być związane z lekiem w szczególności te, które obrazują odpowiedź na dawkę i wyraźną różnicę w częstości między grupą badaną i grupą kontrolną, jest zwykle przydatne dla oceny związku z następującymi czynnikami:

1) dawkowanie;
2) dawka w mg/kg lub w mg/m^2;

3) schemat dawkowania;

4) czas trwania leczenia;

5) dawka całkowita;

6) czynniki demograficzne jak wiek, płeć, rasa;

7) równocześnie stosowane leki;

8) inne parametry wyjściowe, w szczególności czynność nerek;

9) skuteczność leczenia;

10) stężenie leku, jeżeli było oznaczane.

Przydatne może być również podsumowanie wyników badania czasu rozpoczęcia i czasu trwania zdarzeń niepożądanych związanych z produktem leczniczym.

Często nie jest konieczna ścisła analiza statystyczna określonych zdarzeń niepożądanych pod kątem ich związku z wyżej wymienionymi czynnikami. Początkowa analiza i ocena danych może w sposób oczywisty wskazywać na brak dowodów świadczących o mającym znaczenie kliniczne związku z czynnikami demograficznymi lub innymi parametrami wyjściowymi.

W tym przypadku nie jest potrzebna dalsza analiza wyżej wymienionych, poszczególnych czynników. Ponadto, nie wymaga się przedstawienia wszystkich tego typu analiz w niniejszym sprawozdaniu. W przypadku gdy analizy bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego są zbyt obszerne, by je szczegółowo przedstawić w niniejszym sprawozdaniu, zamieszcza się w oddzielnym sprawozdaniu w części 5.3.5.3 Modułu 5 i podsumowuje w tym miejscu.

W szczególnych okolicznościach tabela przeżywalności lub podobne analizy mogą dostarczać więcej informacji niż raportowanie częstości występowania samych działań niepożądanych.

2.7.4.2.1.2. Zgony

Tabela zamieszczona w załączniku do części 2.7.4 zawiera listę wszystkich przypadków zgonów, które wystąpiły podczas badania klinicznego. Lista zawiera również przypadki zgonów, które wystąpiły krótko po zakończeniu leczenia, w szczególności w ciągu 30 dni lub w czasie określonym w protokole badania klinicznego, jak również wszystkie inne przypadki zgonów, które wystąpiły później, ale mogą być wynikiem procesu, który rozpoczął się podczas badania klinicznego. Wyłącza się z listy tylko przypadki zgonów, które są zgodnie z protokołem badania klinicznego zdefiniowane jako związane z chorobą podstawową i nie są związane z badanym produktem leczniczym, jak również przypadki zgonów w badaniach, w których wysoka umieralność spowodowana jest na przykład zaawansowanym procesem nowotworowym lub w badaniach, w których umieralność z powodu choroby jest pierwszorzędowym punktem końcowym.

Wymienione wyżej przypadki zgonów zamieszcza się w indywidualnych sprawozdaniach z badania zgodnie z ICH E3. Nawet te przypadki zgonów porównuje się w populacjach ramion badania klinicznego pod kątem nieoczekiwanych zgonów i dalej analizuje, jeżeli stwierdza się nieoczekiwane różnice.

Przypadki zgonów rozpatruje się indywidualnie i analizuje na podstawie częstości występowania w poszczególnych badaniach i odpowiednich grupach badań, z uwzględnieniem zarówno całkowitej umieralności, jak również przyczyny poszczególnych zgonów. Uwzględnia się potencjalne związki zgonów z czynnikami wymienionymi w części 2.7.4.2.1.1. Chociaż umieralność z określonej przyczyny może być trudna do określenia, niektóre przypadki zgonów są stosunkowo łatwe do interpretacji. Stąd poszczególne zgony spowodowane przyczynami spodziewanymi w populacji chorych, takie jak zawał serca i nagły zgon w populacji chorych na dusznicę, nie są uważane za istotne, lecz nawet jeden zgon z powodu arytmii związanej z wydłużeniem odstępu QT, anemii aplastycznej lub uszkodzenia wątroby może dostarczać istotnych informacji. Zaleca się wnikliwą analizę przypadku przed uzasadnieniem nietypowego zgonu współistniejącą chorobą.

2.7.4.2.1.3. Inne ciężkie zdarzenia niepożądane

Przedstawia się streszczenia wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych — niebędących zgonami, lecz ciężkimi działaniami niepożądanymi czasowo związanymi ze zgonami lub poprzedzającymi zgony. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po zaprzestaniu stosowania leku, opisuje się w tej części. Opis ten obejmuje istotne odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, nieprawidłowe objawy czynności życiowych oraz nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, które uważa się za ciężkie zdarzenia niepożądane zgodnie z definicjami ICH E2A. Przedstawia się wyniki analiz lub ocen ciężkich zdarzeń niepożądanych we wszystkich badaniach. Ciężkie zdarzenia niepożądane analizuje się pod kątem częstości występowania w czasie, zwłaszcza w odniesieniu do produktów leczniczych, które mogą być stosowane przewlekle. Uwzględnia się potencjalne zależności od czynników wymienionych w części 2.7.4.2.1.

2.7.4.2.1.4. Inne znaczące zdarzenia niepożądane

Przedstawia się istotne nieprawidłowości w parametrach hematologicznych oraz innych wynikach badań laboratoryjnych, niespełniające definicji zdarzeń ciężkich, oraz wszystkie zdarzenia inne niż opisane jako ciężkie zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do interwencji takiej jak przedwczesne przerwanie podawania badanego leku, zmniejszenie dawki lub konieczność dołączenia istotnego leczenia dodatkowego.

Zdarzenia, które doprowadziły do przedwczesnego zaprzestania podawania badanego produktu leczniczego, stanowią poważny problem bezpieczeństwa i zasługują na szczególną uwagę podczas analizy bezpieczeństwa produktu leczniczego z dwóch powodów. Po pierwsze, nawet w przypadku zdarzeń spodziewanych na podstawie aktywności farmakologicznej, zaprzestanie lub zmiana leczenia odzwierciedla ciężkość i znaczenie zdarzenia postrzegane przez pacjenta i lekarza. Po drugie, zaprzestanie podawania produktu lecznicze-

go może odzwierciedlać zdarzenie spowodowane przez produkt, jeszcze nierozpoznane jako z nim związane. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia uznaje się za potencjalnie związane z produktem leczniczym, nawet jeżeli początkowo tego nie stwierdzono i zdarzenie przypisywano współistniejącej chorobie. Powody przedwczesnego zaprzestania leczenia omawia się, a częstość zaprzestania leczenia porównuje się między badaniami oraz z częstością odstawienia leku w grupie placebo i w grupie otrzymującej produkt leczniczy. Ponadto, dane z określonego badania analizuje się pod kątem potencjalnych zależności z czynnikami wymienionymi w części 2.7.4.2.1.1.

2.7.4.2.1.5. Analiza zdarzeń niepożądanych według układu narządów lub zespołu chorobowego

Ocena związku i czynników ryzyka zgonów, innych ciężkich i istotnych zdarzeń niepożądanych jest często utrudniona ze względu na fakt, że zdarzenia te występują rzadko. W związku z tym, rozpatrywanie powiązanych zdarzeń jako grupy, włączając mniej ważne zdarzenia o potencjalnie wspólnej patofizjologii, może mieć podstawowe znaczenie dla zrozumienia profilu bezpieczeństwa. Związek z leczeniem pojedynczego przypadku nagłego zgonu może stać się o wiele jaśniejszy, gdy rozpatruje się go w kontekście przypadków omdleń, kołatania serca i bezobjawowych arytmii.

Dlatego też zwykle przedstawia się zdarzenia niepożądane według układu narządów, aby mogły one być rozpatrywane w kontekście potencjalnie powiązanych zdarzeń, łącznie z nieprawidłowościami laboratoryjnymi. Takie prezentacje zdarzeń niepożądanych wg układu narządów umieszcza się w podpunktach części 2.7.4.2.1.5, oznaczonych jako 2.7.4.2.1.5.1, 2.7.4.2.1.5.2, zawierających w tytule omawiany układ narządów.

Listę układów narządów do omówienia i sposób pogrupowania określonych zdarzeń dobiera się odpowiednio, aby w najlepszy sposób przedstawiały informacje o zdarzeniach niepożądanych dla produktu leczniczego. W przypadku kiedy pewne zdarzenia niepożądane mają tendencję do występowania w zespołach w szczególności zespół grypopodobny, zespół uwalniania cytokin, sponsor może postanowić o utworzeniu podpunktów 2.7.4.2.1.5 dotyczących zespołów chorobowych, nie zaś układów narządów.

Tych samych informacji i podsumowań nie powtarza się w więcej niż jednym podpunkcie części 2.7.4.2.1. Natomiast prezentację podsumowującą umieszcza się w jednym podpunkcie z odsyłaczami w innych podpunktach.

2.7.4.2.2. Opisy

Odnośniki do poszczególnych opisów zgonów pacjentów, innych ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz innych, znaczących zdarzeń niepożądanych uważanych za wymagające szczególnej uwagi ze względu na znaczenie kliniczne, zgodnie z opisem w sprawozdaniach z poszczególnych badań według ICH E3 zamieszcza się w tym miejscu.

Opisy stanowią część sprawozdań z poszczególnych badań, jeżeli takowe istnieją. W przypadkach gdy brakuje sprawozdań z poszczególnych badań, w szczególności jeżeli wiele otwartych badań połączono w formie jednej analizy bezpieczeństwa i nie opisano ich indywidualnie, opisy mogą być umieszczone w Module 5, część 5.3.5.3. Opisów nie zamieszcza się tutaj, chyba że skrócona ocena określonych zdarzeń jest uważana za decydującą dla podsumowania oceny produktu leczniczego.

2.7.4.3. Oceny klinicznych badań laboratoryjnych

Opisuje się odchylenia od norm w badaniach laboratoryjnych w trakcie stosowania produktu leczniczego. Znaczne nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych oraz takie, które wymagały poważnej interwencji klinicznej, przedstawia się w części 2.7.4.2.1.3 lub 2.7.4.2.1.4.

Jeżeli informacje te są przedstawione także w tej części, zamieszcza się wyraźną informację o ich powtórzeniu. Właściwa ocena wartości laboratoryjnych częściowo będzie zdeterminowana przez uzyskane wyniki, lecz zasadniczo analizuje się je w sposób opisany poniżej. Dla każdej analizy odpowiednio przeprowadza się porównanie między grupami leczonymi i kontrolnymi, dostosowane do wielkości badania. Ponadto, dla każdej analizy podaje się zakresy norm badań laboratoryjnych — ICH E3. W miarę możliwości, wartości laboratoryjne podaje się w standardowych jednostkach międzynarodowych.

Przedstawia się krótki przegląd głównych zmian w wartościach laboratoryjnych we wszystkich badaniach klinicznych. Dane laboratoryjne obejmują hematologię, chemię kliniczną, analizę moczu i inne wymagane dane. Każdy parametr opisuje się za każdym razem w szczególności przy każdej wizycie, podczas trwania badania na następujących trzech poziomach:

1) tendencja centralna, to jest wartości średnie i mediana dla grupy;

2) zakres wartości i liczba osób z nieprawidłowymi wartościami lub nieprawidłowymi wartościami określonej wielkości w szczególności dwa razy większe niż górna granica normy, pięć razy większe niż górna granica normy — wybory wymagają wyjaśnienia; gdy dane są zbierane z ośrodków różniących się zakresem norm laboratoryjnych, opisuje się metodologię stosowaną przy gromadzeniu danych; analizę zmian u poszczególnych osób w grupie leczonej przedstawia się na różne sposoby w szczególności tabele zmian — przykłady w ICH E3;

3) poszczególne, klinicznie ważne nieprawidłowości, w tym te, które prowadzą do przerwania leczenia: ocenia się znaczenie zmian laboratoryjnych i prawdopodobieństwo związku z leczeniem w szczególności przez analizę takich cech, jak zależność od dawki, zależność od stężenia leku, ustąpienie nieprawidłowości przy kontynuowaniu leczenia, *positive dechallenge, positive rechallenge* oraz rodzaj jednoczesnego leczenia; również przedstawia się

potencjalne związki z innymi czynnikami wymienionymi w części 2.7.4.2.1.1.

2.7.4.4. Czynności życiowe, *badanie lekarskie* i inne obserwacje związane z bezpieczeństwem

Analizę obserwacji i porównania w obrębie badania klinicznego dotyczące objawów czynności życiowych w szczególności częstości akcji serca, ciśnienia krwi, temperatury, częstości oddechów; masy ciała i innych danych związanych z bezpieczeństwem w szczególności elektrokardiogramów, zdjęć rtg, przedstawia się w sposób podobny jak wartości laboratoryjne. W przypadku potwierdzenia działania produktu leczniczego, wszelkie zależności między dawką i odpowiedzią lub stężeniem leku a odpowiedzią, bądź związek z poszczególnymi zmiennymi w szczególności choroba podstawowa, czynniki demograficzne, równocześnie stosowane leczenie, definiuje się i opisuje się znaczenie kliniczne danej obserwacji. Szczególną uwagę należy zwrócić na zmiany, niezakwalifikowane jako zmienne skuteczności oraz te, które zostały zakwalifikowane jako zdarzenia niepożądane. Szczególnej uwagi wymagają badania zaprojektowane w celu oceny określonych zagadnień bezpieczeństwa, w szczególności badania wydłużenia odstępu QT.

2.7.4.5. Bezpieczeństwo w specjalnych grupach i sytuacjach

2.7.4.5.1. Czynniki wewnętrzne

Podsumowuje się dane o bezpieczeństwie dotyczące zindywidualizowanego leczenia lub postępowania z pacjentem na podstawie czynników demograficznych i innych określanych jako wewnętrzne czynniki etniczne — ICH E5. Do czynników tych należą wiek, płeć, wzrost, waga, beztłuszczowa masa ciała, polimorfizm genetyczny, budowa ciała, choroba współistniejąca i zaburzenie czynności narządu. Bezpieczeństwo w populacji pediatrycznej rutynowo analizuje się w dokumentacji do wniosków obejmujących zastosowanie u dzieci. Analizę wpływu takich czynników na wyniki bezpieczeństwa przedstawia się w innych częściach, lecz podsumowuje tutaj wraz z danymi farmakokinetycznymi lub innymi informacjami w szczególności u pacjentów z chorobą nerek lub wątroby. Jeżeli odpowiednio duża liczba pacjentów z określonym współistniejącym stanem chorobowym, takim jak nadciśnienie tętnicze, choroba serca lub cukrzyca, została włączona do badania klinicznego, przeprowadza się analizy celem oceny, czy współistniejący stan chorobowy miał wpływ na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w badaniu klinicznym.

W przypadku przeprowadzania analizy takich podgrup, podaje się odniesienia do tabel lub opisu zdarzeń niepożądanych.

2.7.4.5.2. Czynniki zewnętrzne

Podsumowuje się dane odnośnie do bezpieczeństwa, dotyczące zindywidualizowanego leczenia lub postępowania z pacjentem na podstawie czynników określanych jako zewnętrzne czynniki etniczne wg ICH E5. Są to czynniki związane ze środowiskiem pacjenta. Należą do nich medyczne czynniki środowiskowe, stosowanie innych leków — część 2.7.4.5.3 — Interakcje leków, palenie tytoniu, spożycie alkoholu oraz zwyczaje żywieniowe. Jeżeli rozważa się możliwość potencjalnych interakcji z alkoholem na podstawie profilu metabolicznego, wyników badań, doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu lub informacji o podobnych produktach leczniczych, dane te zamieszcza się w tym miejscu.

2.7.4.5.3. Interakcje leków

Badania potencjalnych interakcji między produktem leczniczym a lekami lub pokarmem opisuje się w Podsumowaniu klinicznych badań farmakologicznych, będącym częścią dokumentu CTD — część 2.7.2. Potencjalny wpływ takich interakcji na bezpieczeństwo podsumowuje się w tym punkcie, na podstawie obserwacji farmakokinetycznych, farmakodynamicznych lub klinicznych. W tej części prezentuje się wszelkie zaobserwowane zmiany w profilu zdarzeń niepożądanych, zmiany stężenia we krwi uznane za związane z ryzykiem lub zmiany w działaniach produktu leczniczego związane z innym leczeniem.

2.7.4.5.4. Stosowanie w okresie ciąży i laktacji

Przedstawia się wszelkie informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego podczas ciąży lub karmienia piersią, które uzyskano podczas badań klinicznych lub z innych źródeł.

2.7.4.5.5. Przedawkowanie

Wszelkie dostępne informacje kliniczne dotyczące przedawkowania, łącznie z objawami, wyniki badań laboratoryjnych oraz sposób postępowania, leczenie i antidotum jeżeli są dostępne, podsumowuje się i omawia. Jeżeli są dostępne, przedstawia się informacje o skuteczności określonego antidotum i dializy.

2.7.4.5.6. Nadużywanie leku

Wszystkie odpowiednie badania i informacje dotyczące analizy potencjalnego uzależnienia od nowego produktu leczniczego u zwierząt i ludzi podsumowuje się i zamieszcza odnośniki do Podsumowania niekli-nicznego. Określa się populacje pacjentów szczególnie wrażliwych.

2.7.4.5.7. Odstawienie leku i efekt z odbicia

Podsumowuje się wszelkie informacje lub wyniki badań dotyczące efektu z odbicia. Zdarzenia, które występują lub nasilają się po odstawieniu produktu leczniczego w badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą lub w aktywnej fazie badania, należy przeanalizować pod kątem stwierdzenia, czy wynikają one z odstawienia badanego produktu leczniczego. Szczególnie uwzględnia się badania, których celem była ocena efektu odstawienia oraz efektu z odbicia.

Dane na temat tolerancji podsumowuje się w części 2.7.3.5 w Podsumowaniu skuteczności klinicznej.

2.7.4.5.8. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn lub zaburzenie sprawności umysłowej

Podsumowuje się dane o bezpieczeństwie związane z wszelkim zaburzeniem funkcji zmysłów, koordynacji lub innych czynników, które mogłyby doprowadzić do obniżenia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, bądź pogorszyć sprawność umysłową. Są to działania niepożądane opisywane podczas monitorowania bezpieczeństwa, w szczególności senność oraz określone badania dotyczące oddziaływania na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, bądź też zaburzenie sprawności umysłowej.

2.7.4.6. Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Jeżeli produkt leczniczy został już wprowadzony do obrotu, streszcza się wszystkie dane uzyskane po jego wprowadzeniu, dostępne dla podmiotu odpowiedzialnego — opublikowane i nieopublikowane w tym uaktualniane, okresowe sprawozdania o bezpieczeństwie, jeżeli są dostępne. Okresowe, uaktualniane sprawozdania o bezpieczeństwie włącza się do Modułu 5.

Przedstawia się i porządkuje dane odnośnie do liczby osób uczestniczących w badaniu klinicznym, narażonych na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, uwzględniając odpowiednio wskazania, dawkowanie, drogę podania, czas trwania leczenia i uwarunkowania związane z położeniem geograficznym. Opisuje się metodologię zastosowaną do oszacowania liczby ww. osób. Przedstawia się szacunkowe dane demograficzne, jeżeli są dostępne z jakiegokolwiek źródła.

W tabeli przedstawia się ciężkie zdarzenia niepożądane, stwierdzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, włączając w to wszelkie potencjalnie ciężkie interakcje produktu leczniczego.

Wszystkie spostrzeżenia zebrane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisuje się w podgrupach.

Część 2.7.4. Załącznik

W prezentacjach w formie tabel podsumowuje się istotne wyniki wszystkich badań dotyczących oceny bezpieczeństwa, a w szczególności potwierdzające opis produktu leczniczego.

Tabele i wykresy włącza się w tekst, jeżeli poprawiają czytelność dokumentu.

Długie tabele umieszcza się w załączniku na końcu tej części.

Przedstawiono kilka przykładowych tabel, lecz Podsumowanie kliniczne zwykle wymaga stosowania tabel i wykresów opracowanych dla określonego produktu leczniczego, grupy leków i wskazań klinicznych.

W częściach 2.7.4.2.1, 2.7.4.2.2.3 i 2.7.4.3 niniejszych wytycznych zamieszczono szersze omówienie treści tabel w części 4.

Tabela 2.7.4.1 Ekspozycja uczestnika badania na działanie leku według średniej dawki dobowej i czasu trwania ekspozycji

Tabela 2.7.4.2 Profil demograficzny pacjentów w badaniach kontrolowanych

Tabela 2.7.4.3 Występowanie zdarzeń niepożądanych w pulowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z placebo i aktywną kontrolą

Tabela 2.7.4.4 Występowanie zdarzeń niepożądanych w poszczególnych badaniach

Tabela 2.7.4.5 Wyłączenie pacjentów według badań: badania kontrolowane

Tabela 2.7.4.6 Zestawienie zgonów

2.7.5. Piśmiennictwo

Przedstawia się spis piśmiennictwa cytowanego w Podsumowaniu klinicznym. Kopie wszystkich istotnych pozycji piśmiennictwa zamieszcza się w Module 5, część 5.4. Spis piśmiennictwa wskazuje, które źródła znajdują się w Module 5, części 5.4. Wszystkie pozycje piśmiennictwa, których nie dołączono, dostarcza się na żądanie.

2.7.6. Skrótowe przedstawienie wyników poszczególnych badań

ICH E3 zaleca dołączenie streszczenia badania do każdego sprawozdania z badania klinicznego i przedstawia jeden przykład formatu takiego streszczenia.

W tej części zamieszcza się tabelę zatytułowaną Wykaz badań klinicznych, opisaną w wytycznej do Modułu 5, a następnie streszczenia wszystkich badań klinicznych uporządkowane w tej samej kolejności co sprawozdania z badań w Module 5.

Przygotowuje się jedno streszczenie każdego badania do wykorzystania we wszystkich regionach; to samo streszczenie włącza się do tej części oraz przedstawia się jako część sprawozdania z badania klinicznego w Module 5. Streszczenie mieści się w zakresie do 3 stron, lecz w przypadku bardziej złożonych i ważniejszych badań może być dłuższe — do 10 stron. W poszczególnych streszczeniach stosuje się tabele i wykresy dla lepszej przejrzystości.

Tabela 2.7.1.1 Podsumowanie badań biodostępności

Nr ref. badania	Cel badania	Projekt badania	Terapie (Dawka, postać, droga podania) [Oznakowanie produktu]	Podmioty (Liczba (K/M) typ Wiek: średnia (zakres)	Średnie parametry (+/- standardowe odchylenie)						Raport z badania
					C_{max} (mg/l)	T_{max} (h)	AUC (mg/l x h)	C_{min} (mg/l)	T ½ (h)	Inne	
192 (Japonia)	Pilotowe badanie względnej BA porównujące wchłanianie 200 mg tabletki leku badanego z 200 mg tabletką leku referencyjnego	Otwarte, randomizowane, skrzyżowane, pojedyncza dawka	200 mg tabletka, doustnie [17762] 200 mg	20 (10/10) Zdrowi ochotnicy 27 l. (20-35)	83+/- 21 80 +/- 32	1 0,5	217 +/- 20 223 +/- 19		3,1 2,9		
195 (Japonia)	Porównawcze badanie BA xx na czczo i po jedzeniu	Otwarte, randomizowane, skrzyżowane, pojedyncza dawka	200 mg tabl., doustnie [19426]	30 (15/15) Zdrowi ochotnicy 32 l. (26-50)	83 +/- 21 120 +/- 30	1 2	217 +/- 20 350 +/- 40				

AUC: AUC τ lub AUC 0 - ∞

C_{min}: dla badań wielokrotnych dawek

Tabela 2.7.1.2 Podsumowanie badań dostępności farmaceutycznej

Nr ref. badania	Oznakowanie produktu/ nr serii	Postać	Warunki badania	Liczba jednostek dawkowania	Czas odczytu Średni % rozpuszczenia (zakres)	Raport z badania
1821	979-03	25 mg kaps.	Rozpuszczanie: aparat 2 (USP) Prędkość obrotów: 50 obr/min Środowisko/temperatura: woda 37°	12	10 20 30 (min) 42 (32-49) 71 (58-85) 99 (96-100)(%)	

Tabela 2.7.2.1 Podsumowanie badań PK interakcji między lekami

Nr badania/protokołu (Kraj)	Oznakowanie produktu/serii (NME)	Cel badania	Projekt badania	Liczba uczestników badania rozpoczynających/kończących (K/M)	ZO/P 1 (Wiek: średnia, zakres)	Leczenie		Średnie parametry farmakokinetyczne (%CV) substrat/lek					Średnia 2 wartość Przedział ufności		Położenie
						Substrat	Lek wchodzący w interakcję	Cmax	Tmax	AUC	T1/2	CL/kg	Cmax	AUC	
001 (USA)	19B Seria 0034	Wpływ warfaryny na lek X	Randomizowane, skrzyżowane	(8M/4K)/ (7M/4K)	ZO (34, 20-41)	Lek X 100mg 2 x dz. 7 dni	Placebo	45 (18) µg/ml	2,0 (30) h	456 (24) µgxh/ml	4,25 (30) h	0,05 (20) ml/min/kg	1,16 1,01-1,30	1,16 1,03-1,34	
						Lek X 100mg 2 x dz. 7 dni	Warfaryna 10 mg 4 x dz. 7 dni	52 (20) µg/ml	2,1 (35) h	530 (27) µgxh/ml	4,75 (35) h	0,04 (22) ml/min/kg			
001 (USA)	19B Seria 0034	Wpływ leku X na warfarynę	Randomizowane, skrzyżowane	(8M/4K)/ (7M/4K)	ZO (34, 20-41)	Warfaryna 10 mg 4 x dz. 7 dni	placebo	12 (25) µg/ml	1,5 (30) h	60 (37) µgxh/ml	40 (35) h	0,04 (30) ml/min/kg	1,08 0,92-1,24	1,07 0,92-1,18	
						Warfaryna 10 mg 4 x dz. 7 dni	lek X 100 mg 2 x dz. 7 dni	13 (20) µg/ml	1,45 (27) h	64 (39) µgxh/ml	42 (37) h	0,39 (34) ml/min/kg			
002 (UK)	19B2 Seria 0035	Wpływ cymetydyny na lek X	Skrzyżowane, podanie jednorazowe	(4M/8K) (4M/8K)	ZO (30, 19-45)	Lek X 50 mg 2 x dz. 5 dni	Placebo	49 (18) µg/ml	2,1 (30) h	470 (24) µgxh/ml	4,4 (30) h	0,05 (20) ml/min/kg	1,22 1,03-1,40	1,36 1,11-1,53	
						lek X 50 mg 2 x dz. 5 dni	Cymetydyna 200 mg 2 x dz. 5 dni	60 (10) µg/ml	2,2 (30) h	640 (24) µgxh/ml	5,2 (30) h	0,03 (20) ml/min/kg			

1 ZO = zdrowi ochotnicy, P = pacjenci.
2 Wartość dla substratu przy leku wchodzącym w interakcję / wartość przy placebo.

Tabela 2.7.3.1 Opis klinicznych badań skuteczności i bezpieczeństwa

Oznakowanie badania	Liczba ośrodków badawczych Miejsce/a	Początek badania Status uczestnictwa, data Łączne uczestnictwo/ Założone uczestnictwo	Projekt Typ kontroli	Leki badane i porównawcze Dawka, droga podania i sposób podawania	Cel badania	Liczba uczestników wg rozpoczętego/ ukończonego etapu	Czas trwania	Płeć M/K Średni wiek (Zakres)	Rozpoznanie Kryteria włączenia	Pierwszorzędowe punkty końcowe
PG-2476	1 U.Antarctica	08-94 Ukończone w 04-98 50/50	Randomizowane, podwójnie ślepe, równoległe Placebo	TP: 30 mg doustnie, 2 x dz. Placebo	Skuteczność i bezpieczeństwo	27/24 23/21	4 tygodnie	27/23 38 (20-64)	Łagodne nadciśnienie Ciśn. rozkurczone 90-100 Ciśn. skurczowe 150-170	Zmiana wyjściowego ciśn. skurczowego i rozkurczowego w 4 tygodniu.
PG-2666	4 Związek Lekarzy Florydy Smith & Jones CRO	05-98 W trakcie w 05-2001 126/ 400	Randomizowane, otwarte, równoległe Placebo i reakcja na dawkę	TP: 100 mg, doustnie, 2 x dz. TP: 50 mg doustnie, 2 x dz. TP: 25 mg doustnie, 2 x dz. Placebo	Skuteczność i bezpieczeństwo Długotrwała skuteczność i bezpieczeństwo	34/30 30/28 34/32 28/26	4 tygodnie, następnie 12 tygodni jako otwarte	66/60 55 (24-68)	Łagodne nadciśnienie Ciśn. skurczowe 150-170 Ciśn. rozkurczowe 90-100	Zmiana podstawowego ciśn. skurczowego i rozkurczowego w 4 i 12 tygodniu.

Tabela 2.7.3.2 Wyniki badań skuteczności

Badanie	Ramię badania	Liczba uczestników włączonych do badania/ którzy ukończyli badanie	Średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi			Pierwszorzędowy punkt końcowy (zmiana wartości ciśnienia skurczowego po odjęciu placebo) w 40. tygodniu	Metody statystyczne/ wartość P	Drugorzędowe punkty końcowe (% wartości prawidłowych)** (analiza ITT)	Inne uwagi
			Wyjściowe	po 20 tyg.	po 40 tyg.				
PG-2678	TP: 100 mg doustnie 2 x dz.	34/30	162/96	140/85	138/84	6		88	
	TP: 50 mg doustnie 2 x dz.	30/28	165/97	146/87	146/87	4		78	
	TP: 25mg doustnie 2 x dz.	34/32	167/96	148/88	148/88	2		50	
	TP: 10mg doustnie 2 x dz.	26/20	162/95	153/93	153/93	-4		20	
	Placebo	28/26	166/97	160/92	159/91			30	

** Wymaga definicji.

2.7.4.1 Ekspozycja uczestników badania na działanie leku według średniej dawki dobowej i czasu trwania ekspozycji
Postać dożylna **N=** **Data zakończenia zbierania danych:**

	Średnia dawka dobowa (mg)							
Czas trwania (tygodnie)	0 < Dawka ≤ 5 mg	5 < Dawka ≤ 10 mg	10 < Dawka ≤ 20 mg	20 < Dawka ≤ 30 mg	30 < Dawka ≤ 50 mg	50 mg < Dawka	Suma (jakakolwiek dawka)	Procent
0 < : ≤1								
1 < : ≤2								
2 < : ≤4								
4 < : ≤12								
12 < : ≤ 24								
24 < : ≤48								
48 < : ≤96								
> 96								
Suma (każdy okres trwania)								
Procent								

Podobne tabele można tworzyć dla medianowej, modalnej i maksymalnej dawki lub dawki przy najdłuższym czasie ekspozycji. Taką samą tabelę można przygotować dla każdej grupy badań i każdej, godnej uwagi podgrupy (np. według podziałów wiekowych, płci, czynników etnicznych, współistniejących schorzeń, jednocześnie stosowanych leków lub każdej kombinacji tych czynników).
Dawka może być także wyrażona w mg/kg, mg/m^2 lub jako stężenie w osoczu, jeżeli takie informacje są dostępne.

Tabela 2.7.4.2 Profil demograficzny pacjentów w dniu zakończenia zbierania danych w badaniach kontrolowanych

	Grupy poddane terapii		
	Lek badany N =	Placebo N =	Kontrola aktywna N =
Wiek (lata) Średnia +/- standardowe odchylenie Zakres Grupy <18 18-40 40-64 65-75 >75	50 +/- 15 20-85 N (%) N (%) N (%) N (%) N (%)	 N (%) N (%) N (%) N (%) N (%)	 N (%) N (%) N (%) N (%) N (%)
Płeć Kobieta Mężczyzna	 N (%) N (%)	 N (%) N (%)	 N (%) N (%)
Rasa azjatycka czarna kaukaska inna	 N (%) N (%) N (%) N (%)	 N (%) N (%) N (%) N (%)	 N (%) N (%) N (%) N (%)
Inne czynniki			

Tabela 2.7.4.3 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w bazie danych pulowanych, kontrolowanych badań klinicznych z placebo i aktywną kontrolą

Układ organizmu/ zdarzenie niepożądane	Lek badany			Placebo	Aktywna kontrola 1	Aktywna kontrola 2	
	Wszystkie dawki N = 1685	10 mg n = 968	20 mg n = 717	N = 425	20 mg n = 653	50 mg n = 334	100 mg n = 546
Organizm jako całość							
Zawroty głowy	19 (1%)	7 (1%)	12 (2%)	6 (1%)	23 (4%)	1 (<1%)	3 (1%)
Itp.							
Układ sercowo-naczyniowy							
Niedociśnienie ortostatyczne	15 (1%)	10 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)	7 (1%)	6 (2%)	12 (2%)
Itp.							
Układ pokarmowy							
Zaparcie							

Tabela 2.7.4.4 Występowanie zdarzeń niepożądanych w poszczególnych badaniach

	Częstość występowania zgłoszona wg leczonych grup							
Układ organizmu/ zdarzenie niepożądane	Badanie 95-0403			Badanie 96-0011		Badanie 97-0007		Badanie 98-0102s
	Lek x 60 mg 2 x dz. N=104	Lek x 30 mg 2 x dz. N=102	Placebo N=100	Lek x 60 mg 2 x dz. N=500	Placebo N=495	Lek x 60 mg 2 x dz. N=200	Lek y 100 mg 4 x dz. N=200	Lek x 60 mg 2 x dz. N=800
Organizm jako całość								
Zawroty głowy	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Itp.	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Układ sercowo--naczyniowy								
Niedociśnienie ortostatyczne								
Itp.								
Układ pokarmowy								
Zaparcie								

Tabela 2.7.4.5 Wyłączenia pacjentów [4] wg badań: badania kontrolowane Data zakończenia zbierania danych:

Badania		Wyłączenia łącznie				Przyczyna wyłączenia			Liczba, bez danych o skuteczności po wyłączeniu z badania
		Razem	Kobiety/ Mężczyźni	Wiek>65	Rasa (oznakowanie grupy) ///	Zdarzenia niepożądane N (%)	Brak skuteczności N (%)	Inna N (%)	N (%)
Badanie	Lek X	N (%)	N (%) / N (%)	N (%)	N(%)/ N (%) / N (%)				
XXX	Placebo								
Badanie	Lek X								
AAA	Lek porównawczy A								
Badanie	Lek X								
BBB	Lek porównawczy B								
Badanie	Lek X								
CCC	Lek porównawczy C								

Uwaga: Dane o wyłączeniu mogą być uporządkowane według wielkości dawki, jeżeli jest to pomocne.

[4] Za wyłączonych uważa się wszystkich uczestników zakwalifikowanych do badania klinicznego, którzy nie ukończyli zaplanowanego cyklu leczenia (w tym uczestnicy badania, którzy przerwali leczenie, u których zastosowano inny rodzaj terapii i/lub nie zostali uwzględnieni w okresie obserwacji po zakończeniu badania klinicznego).

Tabela 2.7.4.6 Wykaz zgonów **Leczenie:** **Produkt badany:** **Data zakończenia zbierania danych**:

Badanie/ Źródło[1]	Ośrodek	Identyfikator pacjenta	Wiek (lata)	Płeć	Dawka (mg)	Czas trwania ekspozycji (dni)	Rozpoznanie	Przyczyna zgonu	Inne leki	Inne warunki lecznicze	Opis

[1] PM (*Post Marketing Experience*) = zgony w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Wykaz zawiera wszystkie zgony zgodnie z warunkiem ich uwzględnienia, zarówno te spowodowane badaniem klinicznym lub inną drugorzędną przyczyną (np. zgony w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu). W urządzeniach elektronicznych należy zamieścić linki do opisu lub innej dokumentacji dotyczącej zdarzenia.

W przypisie dolnym przedstawia się zasadę umieszczania zgonów w tabeli (np. wszystkie zgony, które wystąpiły w okresie przyjmowania produktu leczniczego lub w okresie do 30 dni po przerwaniu przyjmowania produktu leczniczego oraz występujące później w wyniku zdarzeń niepożądanych, które rozpoczęły się podczas przyjmowania produktu leczniczego lub w ciągu 30 dni po zakończeniu przyjmowania leku). Możliwe jest stosowanie innych zasad.

Podobne wykazy sporządza się dla pacjentów przyjmujących placebo lub leki stosowane jako aktywna kontrola.

Moduł 3

Jakość
Informacje chemiczno-farmaceutyczne i biologiczne na temat substancji czynnych i produktów leczniczych

CTD-Moduł 3

Dotyczy dokumentacji chemiczno-farmaceutycznej i biologicznej dla substancji czynnych i produktów leczniczych

Wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania i szczegółowe wytyczne dotyczą wszystkich procesów wymagających zezwoleń, o których mowa w art. 38 ust. 1 ustawy. Mają one zastosowanie także w odniesieniu do wszystkich innych farmaceutycznych procesów wytwarzania prowadzonych na dużą skalę, takich jak w szczególności podejmowane w szpitalach, dotyczą także przygotowania produktów przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych, a także do obrotu hurtowego, jeżeli ma to zastosowanie.

Wszystkie procedury analityczne opisane w różnych częściach dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej muszą być opisane na tyle szczegółowo, aby w razie potrzeby było możliwe ich powtórzenie przez jednostkę, o której mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 22 ust. 3 ustawy. Wszystkie metody badań analitycznych muszą być zwalidowane i wyniki badań walidacyjnych załączone.

Zakres wytycznych

Przeznaczeniem niniejszego dokumentu jest dostarczenie wskazówek na temat formatu dokumentacji chemiczno-farmaceutycznej i biologicznej dla chemicznej (-ych) substancji czynnej (-ych) i jej odpowiednich produktów leczniczych, a ponadto dla biologicznych produktów leczniczych i ich substancji czynnych oraz produktów radiofarmaceutycznych i ich substancji czynnych. Format ten może także być właściwy dla niektórych innych kategorii produktów, takich jak roślinne produkty lecznicze, szczepionki, produkty krwiopochodne. W celu ustalenia przydatności zalecanego formatu dla określonego rodzaju produktu, podmiot odpowiedzialny powinien się porozumieć z Prezesem Urzędu Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Tekst następujący po tytułach poszczególnych części stanowi wyłącznie wyjaśnienie i ilustruje problem. Treść tych części obejmuje odpowiednie informacje opisane w istniejących wytycznych CPMP-ICH lub CPMP.

„Dane zasadnicze" wskazują jedynie, gdzie informacja powinna być umieszczona. Nie omówiono ani rodzaju, ani zakresu określonych danych pomocniczych.

W części „Dane zasadnicze" podane są odwołania do istniejących wytycznych CPMP-ICH lub CPMP, które należy uwzględnić podczas kompletowania chemiczno-farmaceutycznej i biologicznej części wniosku. Następujące wytyczne CPMP mają ogólniejszy charakter i powinny zostać także uwzględnione, jeżeli jest to właściwe.

„Limitations of the use of Ethylene Oxide in the Manufacture of Medicinal Products"

„The use of Ionising radiation in the manufacture of medicinal products"

„Dry powder inhalers"

„On Quality Of Modified Release Products: A: Oral Dosage Forms B: Transdermal Dosage Forms Section I (Quality)"

„Investigation of Chiral Active Substances"

„Radiopharmaceuticals"

„Production and Quality Control of Medicinal Products derived by Recombinant DNA Technology"

„Production and Quality Control of Cytokine Products derived by Biotechnological Processes"

„Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies"

„Gene Therapy Product Quality Aspects in the Production of Vectors and Genetically Modified Somatic Cells"

„Use of Transgenic Animals in the Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use"

„Note for Guidance on Allergen products"

„Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines"

„Note for Guidance on Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines"

„Note for Guidance on Plasma-derived Medicinal Products"

Odwołania do wytycznych zamieszczono w celu ułatwienia pracy podmiotom odpowiedzialnym. Wytyczne, do których istnieją odwołania w każdej części, dostarczają użytecznych informacji na temat treści, jaka powinna być w każdej takiej części zawarta. Jednakże to podmioty odpowiedzialne ponoszą odpowiedzialność za uwzględnienie wszystkich istotnych przepisów prawnych i wytycznych podczas przygotowania każdej z części dokumentacji. Wykaz wytycznych podany jest w aneksie do Modułu 3. Wykaz wytycznych należy każdorazowo aktualizować.

Wymagania Farmakopei Polskiej i Farmakopei Europejskiej: monografie szczegółowe, monografie ogólne i rozdziały ogólne mają zastosowanie, jeżeli jest to właściwe.

3.1 Spis treści Modułu 3

Podmiot odpowiedzialny podaje w tym miejscu spis treści Modułu 3.

3.2 Dane zasadnicze

3.2.S SUBSTANCJA CZYNNA(1)

Wytyczne CPMP

„On summary of requirements for active substances as part II of the dossier", łącznie z „Certification of Suitability of monographs of the European Pharmacopoeia" i NTA, tom 2B — wprowadzenie

„European Drug Master File procedure for Active Substances"

3.2.S.1 Informacje ogólne

3.2.S.1.1 Nazewnictwo

Zamieszcza się informacje na temat nazewnictwa substancji czynnej:

1) nazwa powszechnie stosowana (INN);

2) nazwa farmakopealna, jeżeli ma to zastosowanie;

3) nazwa (-y) chemiczna (-e);

4) kod firmy lub laboratorium;

5) inne nazwy: nazwa krajowa, United States Adopted Name (USAN), Japanese Accepted Name (JAN);

6) numer w Chemical Abstracts Service (CAS).

Wytyczna CPMP: „Chemistry of the Active Substance"

3.2.S.1.2 Struktura

Nowa substancja chemiczna (NSCh):

Zamieszcza się wzór strukturalny uwzględniający konfigurację względną i absolutną, wzór sumaryczny i względną masę cząsteczkową.

Wytyczna CPMP: „Chemistry of the Active Substance"

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech):

Zamieszcza się w schematyczny sposób sekwencję aminokwasów, ze wskazaniem miejsc glikozylowania lub innych modyfikacji potranslacyjnych oraz względną masę cząsteczkową.

Wytyczna CPMP: „Chemistry of the Active Substance"

3.2.S.1.3 Właściwości ogólne

Zamieszcza się wykaz właściwości fizykochemicznych i innych istotnych właściwości substancji czynnej, w tym aktywność biologiczną w przypadku Biotech.

Wytyczna CPMP: „Chemistry of the Active Substance",

Wytyczne CPMP-ICH: „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances" oraz „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological, Biological products"

3.2.S.2 Wytwarzanie

3.2.S.2.1 Wytwórca (-y)

Podaje się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, łącznie z wytwórcami kontraktowymi, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub zakład biorący udział w wytwarzaniu i w procesie kontroli.

Wytyczna CPMP: „Chemistry of the Active Substance"

3.2.S.2.2 Opis procesu wytwarzania i jego kontroli

Opis procesu wytwarzania substancji czynnej jest równoznaczny ze zobowiązaniem podmiotu odpowiedzialnego do wytwarzania substancji czynnej zgodnie z podanym opisem. Przedstawia się informacje, które będą prawidłowo opisywać proces wytwarzania i jego kontrolę.

NSCh:

Zamieszcza się schemat blokowy procesu (-ów) syntezy, z podaniem wzorów cząsteczkowych, mas, zakresów wydajności oraz wzorów strukturalnych materiałów wyjściowych, produktów pośrednich, odczynników i substancji czynnej, z uwzględnieniem stereochemii i z identyfikacją warunków technologicznych i rozpuszczalników.

W dokumentacji przedstawia się proces wytwarzania, z uwzględnieniem kolejnych występujących po sobie procesów. Opis ten obejmuje w szczególności ilości: surowców, rozpuszczalników, katalizatorów i odczynników, odzwierciedlające skalę reprezentatywnej serii produkowanej dla celów przemysłowych, jak też identyfikację etapów krytycznych, kontrole procesu, wyposażenie produkcyjne i warunki technologiczne, takie jak temperaturę, ciśnienie, pH, czas.

Procesy alternatywne należy wyjaśnić i opisać w sposób równie szczegółowy jak proces podstawowy. Należy zidentyfikować i uzasadnić etapy przerabiania. Podaje się odnośniki do wszystkich danych stanowiących podstawę do takiego uzasadnienia lub przedstawia się te dane w pkt 3.2.S.2.5.

Wytyczna CPMP: „Chemistry of the Active Substance"

Biotech:

Zamieszcza się informacje na temat procesu wytwarzania, który na ogół zaczyna się od fiolki (-ek) z banku komórek i obejmuje hodowlę komórek, pobra-

(1) W przypadku produktu leczniczego zawierającego więcej niż jedną substancję czynną informacje wymagane w części „S" przedstawia się w całości dla każdej z tych substancji.

nie komórek, reakcje ich oczyszczania i modyfikacji, napełnianie, magazynowanie i warunki transportowe.

Definicja serii i skali

Zamieszcza się wyjaśnienie na temat systemu numerowania serii, w tym informacje dotyczące łączenia w większe zbiory pobranych komórek lub produktów pośrednich, jak też informacje na temat wielkości lub skali serii.

Hodowla i pobieranie komórek

Zamieszcza się schemat blokowy ilustrujący przebieg procesu wytwarzania od pierwotnego inokulum, to jest komórek zawartych w jednej lub więcej fiolkach roboczego banku komórek, do ostatniej operacji pobierania materiału. Schemat obejmuje wszystkie etapy, to jest operacje jednostkowe i produkty pośrednie. Podaje się informacje istotne dla każdego etapu, w szczególności poziomy podwojenia populacji, stężenie komórek, objętości, pH, czasy prowadzenia hodowli, czasy wstrzymywania hodowli i temperaturę. Należy zidentyfikować etapy krytyczne i krytyczne produkty pośrednie, dla których ustalono specyfikacje, jak podano w pkt 3.2.S.2.4.

Zamieszcza się opis każdego etapu produkcyjnego, uwzględnionego w schemacie blokowym. Opis ten zawiera w szczególności informacje na temat skali, podłoży hodowlanych i innych substancji pomocniczych, jak podano w pkt 3.2.S.2.3, najważniejszego wyposażenia produkcyjnego, jak podano w pkt 3.2.A.1, oraz kontroli procesu, w tym na temat badań kontrolnych na pośrednich etapach procesu wytwarzania i parametrów operacyjnych, etapów procesu, wyposażenia produkcyjnego oraz produktów pośrednich z podaniem kryteriów zgodności z wymaganiami, jak podano w pkt 3.2.S.2.4. Zamieszcza się informacje na temat procedur używanych do przenoszenia materiału pomiędzy poszczególnymi etapami, urządzeniami, obszarami i budynkami, jeżeli ma to zastosowanie, a także na temat warunków transportu i przechowywania, jak podano w pkt 3.2.S.2.4.

Reakcje oczyszczania i modyfikacji

Zamieszcza się schemat blokowy, który będzie ilustrował etapy oczyszczania, to jest operacje jednostkowe, począwszy od surowych, pobranych materiałów, aż do etapu poprzedzającego napełnienie substancją czynną. Przedstawia się wszystkie etapy i produkty pośrednie, jak też informacje istotne dla każdego etapu, w szczególności takie jak objętości, pH, krytyczny czas przetwarzania, czasy wstrzymania, temperatura, profile elucji, selekcja frakcji, przechowywanie produktu pośredniego, jeżeli ma to zastosowanie. Należy zidentyfikować etapy krytyczne, dla których ustanowiono specyfikacje, zgodnie z danymi z pkt 3.2.S.2.4.

Przedstawia się opis każdego etapu procesu, zidentyfikowanego na schemacie blokowym. Tego typu opis zawiera informacje na temat, w szczególności skali, buforów i innych odczynników, jak podano w pkt 3.2.S.2.3, najważniejszego wyposażenia produkcyjnego, jak podano w pkt 3.2.A.1, i materiałów. W przypadku takich materiałów, jak filtry i żywice chromatograficzne, należy także przedstawić informacje na temat warunków ich stosowania oraz ponownego użycia. Szczegółowe informacje na temat wyposażenia produkcyjnego podano w pkt 3.2.A.1; badania walidacyjne dotyczące ponownego stosowania i regeneracji kolumn i filtrów podano w pkt 3.2.S.2.5. Opis obejmuje kontrole procesu, w tym badania międzyoperacyjne i parametry operacyjne, wraz z kryteriami zgodności z wymaganiami dotyczącymi etapów procesu, wyposażenia produkcyjnego oraz produktów pośrednich, jak podano w pkt 3.2.S.2.4.

Opisuje się procedury przerabiania wraz z kryteriami przerabiania produktu pośredniego lub substancji czynnej, jak podano w pkt 3.2.S.2.5.

Podaje się informacje na temat procedur stosowanych do przemieszczania materiałów pomiędzy etapami, poszczególnymi urządzeniami, obszarami i budynkami, jeżeli ma to zastosowanie, a także warunki transportu i magazynowania, jak podano w pkt 3.2.S.2.4.

Napełnianie, przechowywanie i transport

Zamieszcza się opis procedury napełniania substancją czynną, kontrole procesu, w tym badania na pośrednich etapach procesu wytwarzania i parametry operacyjne oraz kryteria zgodności z wymaganiami, jak podano w pkt 3.2.S.2.4. Opisuje się system (-y) zamknięcia pojemników, służących do przechowywania substancji czynnej, jak podano w pkt 3.2.S.6, oraz warunki transportu i magazynowania substancji czynnej.

Wytyczne CPMP-ICH: „Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin", „Quality of Biotechnological Products: Analysis of Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

3.2.S.2.3 Kontrola materiałów

Wymienia się materiały wykorzystywane do wytwarzania substancji czynnej w szczególności surowce, materiały wyjściowe, rozpuszczalniki, odczynniki, katalizatory z podaniem, gdzie każdy z materiałów jest wykorzystywany w procesie. Przedstawia się informacje na temat jakości i kontroli tych materiałów. Jeżeli ma to zastosowanie, przedstawia się informacje wykazujące, że materiały, w tym materiały pochodzenia biologicznego, takie jak składniki podłoży, przeciwciała monoklonalne, enzymy, spełniają normy właściwe dla ich zamierzonego zastosowania, w tym usuwanie bądź kontrola przypadkowych zanieczyszczeń. W przypadku materiałów pochodzenia biologicznego może to obejmować informacje na temat źródła ich pochodzenia, wytwarzania i charakterystyki. Dotyczy to zarówno NSCh, jak i Biotech — jak podano w pkt 3.2.A.2.

Wytyczna CPMP: „Chemistry of the Active Substance"

Wytyczne CPMP-ICH: „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances" oraz „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological, Biological products"

Biotech:

Kontrola pochodzenia i materiałów wyjściowych pochodzenia biologicznego

Przedstawia się w skrócie informacje dotyczące bezpieczeństwa wirusologicznego materiałów pochodzenia biologicznego, jak podano w pkt 3.2.A.2.

Pochodzenie, historia i wytworzenie materiału komórkowego

Przedstawia się informacje na temat pochodzenia materiału komórkowego oraz charakterystykę konstruktu ekspresyjnego, użytego do genetycznej modyfikacji komórek, przez włączenie go do komórek pierwotnego klonu, służącego do opracowania macierzystego banku komórek, zgodnie z opisem podanym w wytycznych Q5B i Q5D.

System prowadzenia banku komórek, charakterystyka i badanie

Przedstawia się informacje na temat systemu prowadzenia banku komórek, jakościowej kontroli ich żywotności i trwałości linii komórkowej w trakcie produkcji i przechowywania, w tym na temat procedur stosowanych do wytworzenia macierzystych i roboczych banków komórek, zgodnie z opisem w wytycznych Q5B i Q5D.

Wytyczne CPMP-ICH: „Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin", „Quality of Biotechnological Products: Analysis of Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products", „Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", „Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products"

3.2.S.2.4 Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich

Etapy krytyczne: przedstawia się opis badań i podaje się kryteria zgodności z wymaganiami obowiązującymi w badaniach prowadzonych na etapach krytycznych procesu wytwarzania, zidentyfikowanych w pkt 3.2.S.2.2, w celu zapewnienia kontrolowanego przebiegu procesu. Należy podać uzasadnienie wraz z danymi doświadczalnymi.

Produkty pośrednie: przedstawia się informacje na temat jakości i kontroli produktów pośrednich wyodrębnianych w trakcie procesu.

Wytyczne CPMP-ICH: „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances" oraz „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

Wytyczna CPMP: „Chemistry of the Active Substance"

Dodatkowo dla Biotech: podaje się dane na temat trwałości uzasadniające zalecane warunki przechowywania.

Wytyczna CPMP-ICH: „Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products"

3.2.S.2.5 Walidacja i ocena procesów

Podaje się badania walidacyjne i oceniające dla postępowania aseptycznego i sterylizacji.

Biotech:

Przedstawia się na tyle dużo informacji na temat badań walidacyjnych i oceniających, aby wykazać, że proces wytwarzania, łącznie z etapami przerabiania, jest odpowiedni do jego zamierzonego celu oraz uzasadnić dobór kontroli procesów krytycznych, parametrów operacyjnych i badań kontrolnych na pośrednich etapach procesu wytwarzania oraz dopuszczalnego przedziału ich wartości dla krytycznych etapów wytwarzania, w szczególności hodowli, pobierania, oczyszczania i modyfikacji komórek.

Opisuje się plan przeprowadzenia badania i przedstawia wyniki, analizy i wnioski z wykonanego (-ych) badania (-ń). Podaje się odwołania do opisanych w innych częściach dokumentacji metod analitycznych i odnoszącej się do nich walidacji pkt 3.2.S.2.4 i pkt 3.2.S.4.3 lub przedstawia się te metody i walidację w ramach uzasadnienia dla doboru kontroli procesów krytycznych i kryteriów zgodności z wymaganiami.

W przypadku etapów wytwarzania, których celem jest usunięcie lub zinaktywowanie zanieczyszczeń wirusami, informacje na temat badań oceniających przedstawia się w pkt 3.2.A.2.

3.2.S.2.6 Badania rozwojowe procesu wytwarzania

NSCh:

Przedstawia się opis i omówienie istotnych zmian dokonanych w procesie wytwarzania i w miejscu wytwarzania substancji czynnej użytej do produkcji serii do badań nieklinicznych, klinicznych, serii w zwiększonej skali, pilotażowych oraz, jeżeli takie dane są dostępne, produkcyjnych.

Podaje się odwołania do danych na temat substancji czynnej przedstawionych w pkt 3.2.S.4.4.

Wytyczna CPMP-ICH: „Impurities testing guideline: impurities in new drug substances"

Biotech:

Przedstawia się historię opracowywania procesu wytwarzania, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.2.2. Opis zmiany dokonanej w wytwarzaniu serii substancji

czynnej, używanej jako podstawa dla wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, w szczególności do badań nieklinicznych i klinicznych, powinien obejmować na przykład zmiany w procesie wytwarzania lub w krytycznym wyposażeniu produkcyjnym. Należy wyjaśnić powód zmiany. Przedstawia się związane ze zmianą istotne informacje na temat serii substancji czynnej, wytworzonych w trakcie opracowywania procesu wytwarzania, takie jak w szczególności numer serii, wielkość wytworzonej serii oraz zastosowanie, w szczególności do badania trwałości, badań nieklinicznych, jako materiał odniesienia.

Znaczenie zmiany należy ocenić poprzez oszacowanie jej potencjalnego wpływu na jakość substancji czynnej i produktu pośredniego, jeżeli dotyczy. W przypadku zmian w procesie wytwarzania, które uznaje się za istotne, przedstawia się dane z porównawczych badań analitycznych odpowiednich serii substancji czynnej, aby ustalić wpływ zmian na jakość substancji, patrz Q6B w celu uzyskania dodatkowych wskazówek. Przedstawia się omówienie danych wraz z uzasadnieniem doboru badań i ocenę wyników.

Badania wykorzystywane do oceny wpływu zmian w procesie wytwarzania na substancję (-e) czynną (-e) oraz na odpowiedni (-e) produkt (-y) leczniczy (-e) mogą także obejmować badania niekliniczne i kliniczne. Podaje się odnośniki do miejsca opisu tych badań w innych modułach dokumentacji.

Podaje się odnośniki do danych na temat substancji czynnej, przedstawionych w pkt 3.2.S.4.4.

Wytyczna CPMP-ICH: „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

3.2.S.3 Charakterystyka

3.2.S.3.1 Opis struktury i innych cech charakterystycznych

NSCh:

Przedstawia się potwierdzenie struktury na podstawie, w szczególności drogi syntezy i analiz widmowych. Zamieszcza się także informacje takie jak: możliwość występowania izomerów i identyfikacji steroizomerów lub możliwość tworzenia postaci polimorficznych.

Wytyczna CPMP-ICH: „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances"

Wytyczna CPMP: „Chemistry of the Active Substance"

Biotech:

Dla danej substancji i substancji pokrewnych przedstawia się szczegółowe dane na temat struktury pierwszorzędowej, drugorzędowej i struktury wyższego rzędu, postaci potranslacyjnych, w szczególności form glikozylowanych, aktywności biologicznej, czystości i właściwości immunochemicznych, jeżeli to istotne.

Wytyczna CPMP-ICH: „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

3.2.S.3.2 Zanieczyszczenia

Przedstawia się informacje na temat zanieczyszczeń.

Wytyczne ICH: „Impurities testing guideline: impurities in new drug substances", „Impurities: residual solvents", „Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

3.2.S.4 Kontrola substancji czynnej

3.2.S.4.1 Specyfikacja

Przedstawia się specyfikację dla substancji czynnej (-ych).

Wytyczne CPMP-ICH: „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

Wytyczna CPMP: „Chemistry of the Active Substance"

3.2.S.4.2 Metody badań analitycznych

Przedstawia się metody badań analitycznych wykorzystywane do badania substancji czynnej (-ych).

Wytyczne CPMP-ICH: „Validation of analytical methods: definitions and terminology", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

3.2.S.4.3 Walidacja metod analitycznych

Przedstawia się informacje na temat walidacji metod analitycznych, łącznie z danymi doświadczalnymi dla badań analitycznych wykorzystywanych do badania substancji czynnej (-ych).

Wytyczne CPMP-ICH: „Validation of analytical methods: definitions and terminology", „Validation of analytical procedures: methodology", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products", „Tests on Samples of Biological Origin"

3.2.S.4.4 Badanie serii

Przedstawia się opis serii i wyniki badań serii.

Wytyczne CPMP-ICH: „Impurities testing guideline: impurities in new drug substances", „Impurities: residual solvents", „Specifications — Test Procedures and

Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

3.2.S.4.5 Uzasadnienie specyfikacji

Przedstawia się uzasadnienie specyfikacji dla substancji czynnej (-ych).

Wytyczne CPMP-ICH: „Impurities testing guideline: impurities in new drug substances", „Impurities: residual solvents", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

3.2.S.5 Wzorce lub materiały odniesienia

Przedstawia się informacje dotyczące wzorców lub materiałów odniesienia stosowanych do badania substancji czynnej (-ych).

Wytyczne CPMP-ICH: „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

3.2.S.6 Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia

Przedstawia się opis systemu (-ów) zamknięcia opakowania bezpośredniego, łącznie z wyszczególnieniem materiałów, z których jest wykonany każdy element tego opakowania wraz ze specyfikacjami dla wymienionych materiałów. Specyfikacja obejmuje opis i identyfikację oraz wymiary krytyczne z rysunkami, jeżeli jest to właściwe. Podaje się metody nieopisane w farmakopei wraz z ich walidacją, jeżeli dotyczy.

W przypadku składników opakowania zewnętrznego niepełniących funkcji, w szczególności takich, które nie zapewniają dodatkowej ochrony, przedstawia się wyłącznie zwięzły opis. W przypadku składników opakowania zewnętrznego pełniących dodatkową funkcję przedstawia się szczegółowe informacje.

Omawia się przydatność opakowań do celów, jakie mają pełnić, biorąc pod uwagę dobór materiałów, ochronę przed wilgocią i światłem, zgodność składników opakowania z substancją czynną, łącznie z sorpcją do pojemnika i wymywaniem z pojemnika i bezpieczeństwem materiałów użytych w opakowaniu.

3.2.S.7 Trwałość

3.2.S.7.1 Podsumowanie informacji na temat trwałości i wnioski

Przedstawia się streszczenie dotyczące typu przeprowadzonych badań, zastosowanych schematów oraz wyników badań. Podsumowanie takie obejmuje w szczególności wyniki badań przyspieszonego starzenia i badań w warunkach stresowych, jak też wnioski dotyczące warunków przechowywania i terminu ponownego badania lub okresu ważności, jeżeli dotyczy.

Wytyczne CPMP-ICH: „Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", „Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", „On the stability of established active ingredients and finished products", „On stability testing for a type II variation to a marketing authorisation", „Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products"

Wytyczna CPMP: „Chemistry of the Active Substance"

3.2.S.7.2 Protokół z badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia i zobowiązanie dotyczące trwałości

Przedstawia się protokół z badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia substancji i zobowiązanie dotyczące trwałości.

Wytyczne CPMP-ICH: „Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", „On the stability of established active ingredients and finished products", „On stability testing for a type II variation to a marketing authorisation", „Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products"

3.2.S.7.3 Dane na temat trwałości

Wyniki badań trwałości, w szczególności w warunkach przyspieszonego starzenia i w warunkach stresowych, przedstawia się w odpowiedniej formie: graficznej lub opisowej. Podaje się informacje na temat metod badań analitycznych zastosowanych do uzyskania danych oraz walidację tych metod.

Wytyczne CPMP-ICH: „Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", „Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", „Validation of analytical methods: definitions and terminology", „Validation of analytical procedures: methodology", „On the stability of established active ingredients and finished products", „On stability testing for a type II variation to a marketing authorisation", „Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products"

3.2.P PRODUKT LECZNICZY

3.2.P.1 Opis i skład produktu leczniczego

Przedstawia się opis produktu leczniczego i jego skład. Podane informacje zawierają w szczególności:

1) opis postaci farmaceutycznej;

2) skład — wykaz i ilości wszystkich składników postaci farmaceutycznej oraz ich ilość w jednostce dawkowania wraz z wszelkimi ewentualnymi nadmia-

rami, funkcję składników oraz odwołanie do wymagań jakościowych dla nich, w szczególności monografie farmakopealne, takie jak Farmakopea Polska, Farmakopea Europejska lub inna farmakopea uznawana w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub specyfikacje wytwórcy;

3) opis[2] załączonego rozpuszczalnika (-ów);

4) rodzaj opakowania bezpośredniego i systemu jego zamknięcia, zastosowanego do danej postaci farmaceutycznej oraz towarzyszącego jej rozpuszczalnika, jeżeli to dotyczy.

Wytyczne CPMP-ICH: „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

3.2.P.2 Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym

Część dotycząca opracowywania produktu leczniczego zawiera informacje na temat rozwoju badań przeprowadzonych w celu ustalenia, czy postać farmaceutyczna, skład, proces wytwarzania, opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia, właściwości mikrobiologiczne i instrukcje stosowania są odpowiednie do celu podanego we wniosku. Opisane tu badania różnią się od rutynowych badań kontrolnych przeprowadzanych zgodnie ze specyfikacjami. Dodatkowo w tej części identyfikuje się i opisuje krytyczne parametry, dotyczące składu i procesu, które mogą wpłynąć na odtwarzalność serii, działanie i jakość produktu leczniczego. Dane podstawowe i wyniki określonych badań lub dane z opublikowanego piśmiennictwa mogą być włączone do tej części lub do niej załączone. W tej części można zamieścić odniesienia do dodatkowych danych podstawowych w odpowiednich nieklinicznych lub klinicznych częściach wniosku.

Wytyczne CPMP-ICH: „On development pharmaceutics", „Annex to Development Pharmaceutics — Decision Trees for Selection of Sterilisation methods", „Development Pharmaceutics for Biotechnological and Biological Products — Annex to NfG on Development Pharmaceutics"

3.2.P.2.1 Składniki produktu leczniczego

3.2.P.2.1.1 Substancja czynna

Omawia się zgodność substancji czynnej (-ych) z substancjami pomocniczymi wymienionymi w pkt 3.2.P.1. Dodatkowo omawia się kluczowe parametry fizykochemiczne, w szczególności zawartość wody, rozpuszczalność, rozkład wielkości cząstek, postać polimorficzną lub postać w stanie stałym substancji czynnej, które mogą wpłynąć na działanie produktu leczniczego.

W przypadku produktów złożonych omawia się wzajemną zgodność substancji czynnych.

3.2.P.2.1.2 Substancje pomocnicze

Omawia się dobór substancji pomocniczych wymienionych w pkt 3.2.P.1, ich stężenie, ich właściwości, które mogą wpłynąć na działanie produktu leczniczego, w powiązaniu z funkcją każdej z tych substancji.

Wytyczna CPMP: „Excipients in the Dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product"

3.2.P.2.2 Produkt leczniczy

3.2.P.2.2.1 Badania rozwojowe dotyczące składu i postaci farmaceutycznej

Przedstawia się krótkie podsumowanie, opisujące opracowywanie produktu leczniczego, z uwzględnieniem proponowanej drogi podania i stosowania. Omawia się różnice pomiędzy przyszłym produktem leczniczym, zastosowanym w badaniach klinicznych, a produktem leczniczym opisanym w pkt 3.2.P.1. Jeżeli to właściwe, należy omówić wyniki badań porównawczych in vitro, w szczególności badań uwalniania substancji czynnej, lub in vivo, w szczególności badań równoważności biologicznej.

3.2.P.2.2.2 Nadmiary

Wszelkie nadmiary zastosowane w składzie (-ach) opisanym (-ych) w pkt 3.2.P.1 uzasadnia się.

3.2.P.2.2.3 Właściwości fizykochemiczne i biologiczne

Omawia się parametry istotne dla działania produktu leczniczego, takie jak pH, siłę jonową, uwalnianie substancji czynnej, redyspersję, rekonstytucję, rozkład wielkości cząstek, agregację, polimorfizm, właściwości reologiczne, aktywność biologiczną lub moc oraz aktywność immunologiczną.

3.2.P.2.3 Badania rozwojowe dotyczące procesu wytwarzania

Zamieszcza się wyjaśnienia na temat doboru i optymalizacji procesu wytwarzania, opisanego w pkt 3.2.P.3.3, a w szczególności w odniesieniu do jego aspektów krytycznych. Jeżeli to właściwe, należy opisać metodę wyjaławiania i uzasadnić ją.

Omawia się te różnice pomiędzy procesem (-ami) wytwarzania, stosowanym (-i) do produkcji serii, przeznaczonych do badań klinicznych, a procesem opisanym w pkt 3.2.P.3.3, które mogą wpłynąć na działanie produktu.

3.2.P.2.4 Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia

Omawia się przydatność systemu zamknięcia opakowania bezpośredniego, opisanego w pkt 3.2.P.7, wykorzystywanego podczas przechowywania, transportu

[2] W przypadku produktu leczniczego dostarczanego wraz z rozpuszczalnikiem (-ami), służącym (-i) do jego rekonstytucji, przedstawia się informacje na temat rozpuszczalnika (-ów) w oddzielnej części P, jeżeli to właściwe.

i stosowania produktu leczniczego. W omówieniu tym uwzględnia się w szczególności dobór materiałów, ochronę przed wilgocią i światłem, zgodność składników opakowania z postacią farmaceutyczną, w tym sorpcję do pojemnika i wymywanie z pojemnika, bezpieczeństwo materiałów wchodzących w skład opakowania, a także funkcjonowanie, w szczególności powtarzalność dostarczanej dawki z urządzenia dozującego, jeżeli przedstawia się je jako część produktu leczniczego.

3.2.P.2.5 Charakterystyka mikrobiologiczna

Jeżeli jest to właściwe, podaje się charakterystykę mikrobiologiczną postaci farmaceutycznej, w tym na przykład należy podać uzasadnienie dla niewykonywania badań mikrobiologicznych dla produktów niejałowych oraz dobór i skuteczność systemów substancji konserwujących w produktach zawierających te substancje. W przypadku produktów jałowych omawia się szczelność systemu zamknięcia opakowania bezpośredniego pod kątem zabezpieczenia przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi.

Wytyczna CPMP: „Guideline on the use of antioxidants and preservatives in medicinal products"

3.2.P.2.6 Zgodność

Omawia się zgodność produktu leczniczego z rozpuszczalnikiem (-ami) i urządzeniami dozującymi, w szczególności wytrącanie się osadu substancji czynnej z roztworu, sorpcję na pojemnikach urządzeń do wstrzykiwania i trwałość, aby zapewnić odpowiednią i uzasadnioną informację podaną na etykietach.

3.2.P.3 Wytwarzanie

3.2.P.3.1 Wytwórca (-y)

Podaje się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, w tym wytwórców kontraktowych, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub zakład biorący udział w wytwarzaniu i procesie kontroli.

Wytyczna CPMP: „On manufacture of the finished dosage form"

3.2.P.3.2 Skład serii

Przedstawia się skład serii, obejmujący wykaz wszystkich składników postaci farmaceutycznej, wykorzystywanych w procesie wytwarzania, ich ilości na podstawową serię, łącznie z nadmiarami, a także odnośniki do wymagań jakościowych dla nich.

Wytyczna CPMP: „On manufacture of the finished dosage form"

3.2.P.3.3 Opis procesu wytwarzania i jego kontroli

Przedstawia się schemat blokowy, podający etapy procesu i wskazujący, na których etapach materiały są stosowane w procesie. Identyfikuje się etapy krytyczne i punkty, w których przeprowadzane są kontrole procesu, badania produktów pośrednich lub kontrole produktu końcowego.

Przedstawia się także opis procesu wytwarzania, w tym pakowania, z uwzględnieniem kolejności podejmowanych kroków oraz skalę produkcji. Nowe procesy lub technologie oraz operacje w procesie pakowania, które bezpośrednio wpływają na jakość produktu, opisuje się bardziej szczegółowo. Wyposażenie produkcyjne identyfikuje się co najmniej według typu (takie jak mieszalnik bębnowy, homogenizator wbudowany w linię) oraz pojemności roboczej, jeżeli jest to właściwe.

W przypadku opisu etapów procesu identyfikuje się odpowiednie parametry, takie jak czas, temperatura lub pH. Związane z tym wartości liczbowe mogą być przedstawione jako spodziewany zakres. Zakresy liczbowe dla etapów krytycznych uzasadnia się w pkt 3.2.P.3.4. W niektórych przypadkach podaje się opis warunków otoczenia, takich jak niska wilgotność dla produktu musującego.

Uzasadnia się propozycje przerabiania materiałów. Podaje się odniesienia do wszelkich danych, stanowiących podstawę dla takiego uzasadnienia, lub podaje się te dane w niniejszym punkcie.

Ponadto, w przypadku Biotech stosuje się odpowiednio pkt 3.2.A.1 dla pomieszczeń, jeżeli jest to właściwe.

Wytyczna CPMP: „On manufacture of the finished dosage form"

3.2.P.3.4 Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich

Etapy krytyczne: przedstawia się wykonywane badania i kryteria zgodności z wymaganiami wraz z uzasadnieniem i podaniem danych doświadczalnych na krytycznych etapach procesu wytwarzania, zidentyfikowanych w pkt 3.2.P.3.3, dla zapewnienia kontrolowanego przebiegu procesu.

Produkty pośrednie: przedstawia się informacje na temat jakości i kontroli produktów pośrednich, izolowanych w przebiegu procesu.

Wytyczne CPMP-ICH: „Validation of analytical methods: definitions and terminology", „Validation of analytical procedures: methodology", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

Wytyczna CPMP: „On manufacture of the finished dosage form"

3.2.P.3.5 Walidacja i ocena procesów

Przedstawia się opis, dokumentację i wyniki walidacji oraz ocenę dla etapów krytycznych lub krytycznych oznaczeń analitycznych, stosowanych w procesie wytwarzania, w szczególności walidację procesu sterylizacji, lub postępowania aseptycznego, lub napełniania. W razie potrzeby w pkt 3.2.A.2 przedstawia się ocenę bezpieczeństwa wirusologicznego.

Wytyczna CPMP-ICH: „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

Wytyczna CPMP: „On manufacture of the finished dosage form", „Process validation", „Parametric Release"

3.2.P.4 Kontrola substancji pomocniczych

Wytyczne CPMP: „Excipients in the Dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product", „Guideline on the use of antioxidants and preservatives in medicinal products"

3.2.P.4.1 Specyfikacje

Przedstawia się specyfikacje dla substancji pomocniczych.

Wytyczne CPMP-ICH: „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

3.2.P.4.2 Metody badań analitycznych

Jeżeli jest to właściwe, przedstawia się metody badań analitycznych wykorzystywane do badania substancji pomocniczych.

Wytyczne CPMP-ICH: „Validation of analytical methods: definitions and terminology", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

3.2.P.4.3 Walidacja metod analitycznych

Jeżeli jest to właściwe, przedstawia się informacje na temat walidacji metod analitycznych, stosowanych do badania substancji pomocniczych, łącznie z danymi doświadczalnymi.

Wytyczne CPMP-ICH: „Validation of analytical methods: definitions and terminology", „Validation of analytical procedures: methodology", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

3.2.P.4.4 Uzasadnienie specyfikacji

Jeżeli jest to właściwe, przedstawia się uzasadnienie proponowanych specyfikacji dla substancji pomocniczych.

Wytyczne CPMP-ICH: „Impurities: residual solvents", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

3.2.P.4.5 Substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego

W przypadku substancji pomocniczych pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego przedstawia się informacje na temat przypadkowych zanieczyszczeń, w szczególności źródła pochodzenia, specyfikacje, opis wykonywanych badań, dane na temat bezpieczeństwa wirusologicznego; szczegóły w pkt 3.2.A.2.

Wytyczne CPMP-ICH: „Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin", „Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

Wytyczna CPMP/CVMP: „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products"

3.2.P.4.6 Nowe substancje pomocnicze

W przypadku substancji pomocniczej (-ych) stosowanej (-ych) po raz pierwszy w produkcie leczniczym lub podawanej (-ych) nową drogą, przedstawia się pełne i szczegółowe dane na temat wytwarzania, charakterystyki i kontroli z odwołaniem do danych na temat bezpieczeństwa nieklinicznego i klinicznego, zgodnie ze schematem przyjętym dla substancji czynnej; szczegóły w pkt 3.2.A.3.

Wytyczna CPMP: „On development pharmaceutics"

3.2.P.5 Kontrola produktu leczniczego

Wytyczna CPMP: „Specifications and Control Tests on the finished product"

3.2.P.5.1 Specyfikacja (-e)

Przedstawia się specyfikację (-e) produktu leczniczego.

Wytyczne CPMP-ICH: „Impurities in new drug products", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

3.2.P.5.2 Metody badań analitycznych

Przedstawia się metody badań analitycznych stosowane do badania produktu leczniczego.

Wytyczne CPMP-ICH: „Validation of analytical methods: definitions and terminology", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

3.2.P.5.3 Walidacja metod analitycznych

Przedstawia się informacje na temat walidacji metod analitycznych stosowanych do badania produktu leczniczego, łącznie z danymi doświadczalnymi.

Wytyczne CPMP-ICH: „Validation of analytical methods: definitions and terminology", „Validation of analytical procedures: methodology", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

3.2.P.5.4 Badania serii

Przedstawia się opis serii i wyniki badań serii.

Wytyczne CPMP-ICH: „Impurities in new drug products", „Impurities: residual solvents", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

3.2.P.5.5 Charakterystyka zanieczyszczeń

Przedstawia się informacje na temat charakterystyki zanieczyszczeń, których nie przedstawiono w pkt 3.2.S.3.2.

Wytyczne CPMP-ICH: „Impurities in new drug products", „Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

3.2.P.5.6 Uzasadnienie specyfikacji

Przedstawia się uzasadnienie proponowanych specyfikacji dla produktu leczniczego.

Wytyczne CPMP-ICH: „Impurities in new drug products", „Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

3.2.P.6 Wzorce lub materiały odniesienia

Przedstawia się informacje na temat wzorców lub materiałów odniesienia, wykorzystywanych do badania produktu leczniczego, jeżeli nie zostały przedstawione w pkt 3.2.S.5.

Wytyczne CPMP-ICH: „Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products"

3.2.P.7 Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia

Przedstawia się opis systemu (-ów) zamknięcia opakowania bezpośredniego, łącznie z wyszczególnieniem materiałów, z których jest wykonany każdy element tego opakowania wraz ze specyfikacjami dla wymienionych materiałów. Specyfikacja obejmuje opis i identyfikację oraz wymiary krytyczne z rysunkami, jeżeli jest to właściwe. Podaje się metody nieopisane w farmakopei wraz z ich walidacją, jeżeli dotyczy.

W przypadku składników opakowania zewnętrznego niepełniących funkcji, w szczególności takich, które nie zapewniają dodatkowej ochrony, przedstawia się wyłącznie zwięzły opis. W przypadku składników opakowania zewnętrznego pełniących dodatkową funkcję przedstawia się szczegółowe informacje.

W pkt 3.2.P.2 zamieszcza się wszystkie przydatne informacje.

Wytyczna CPMP: „Plastic Primary Packaging Materials", Farmakopea Europejska

3.2.P.8 Trwałość

Wytyczna CPMP: „On reduced stability testing — bracketing and matrixing"

3.2.P.8.1 Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski

Przedstawia się streszczenie dotyczące typu przeprowadzonych badań, zastosowanych schematów oraz wyników badań. Podsumowanie takie zawiera w szczególności wnioski dotyczące warunków przechowywania i okresu ważności oraz, jeżeli jest to właściwe, warunków przechowywania i okresu ważności podczas użytkowania.

Wytyczne CPMP-ICH: „Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", „Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", „Impurities in new drug products", „Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances"

Wytyczne CPMP: „On the stability of established active ingredients and finished products", „On maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution", „On the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars", „In-Use stability testing of human medicinal products"

3.2.P.8.2 Protokół z badań trwałości po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zobowiązanie dotyczące trwałości

Przedkłada się protokół z badań trwałości po dopuszczeniu do obrotu oraz zobowiązanie dotyczące trwałości.

Wytyczne CPMP-ICH: „Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", „Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products"

Wytyczna CPMP: „On the stability of established active ingredients and finished products"

3.2.P.8.3 Dane na temat trwałości

Wyniki badań trwałości przedstawia się w odpowiedniej formie: tabelarycznej, graficznej lub opisowej. Podaje się informacje na temat metod badań analitycznych, zastosowanych do uzyskania danych, oraz walidację tych metod.

Informacje na temat charakterystyki zanieczyszczeń są zamieszczone w pkt 3.2.P.5.5.

Wytyczne CPMP-ICH: „Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", „Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", „Validation of analytical methods: definitions and terminology", „Validation of analytical procedures: methodology", „Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products"

Wytyczne CPMP: „On the stability of established active ingredients and finished products", „In-Use stability testing of human medicinal products"

3.2.A ZAŁĄCZNIKI

3.2.A.1 Pomieszczenia i wyposażenie produkcyjne

Biotech:

Przedstawia się schemat przebiegu procesu wytwarzania, uwzględniający drogi przepływu surowców, personelu, odpadów i produktu (-ów) pośredniego (-ich) w obrębie obszarów produkcyjnych i poza nimi. Przedstawia się również takie informacje na temat przylegających obszarów lub pomieszczeń, które mogłyby mieć znaczenie dla zapewnienia utrzymania produktu we właściwym stanie.

Przedstawia się informacje na temat wszystkich produktów będących w trakcie opracowywania lub dopuszczonych do obrotu, które wytwarza się i obraca się w tym samym obszarze, w którym wytwarza i obraca się produktem podmiotu odpowiedzialnego.

Przedstawia się skrócony opis urządzeń wchodzących w bezpośredni kontakt z produktem i ich zastosowania, w tym urządzeń przeznaczonych do jednego lub wielu zastosowań. Opis ten zawiera, jeżeli jest to właściwe, informacje na temat przygotowania, czyszczenia, sterylizacji i przechowywania określonych urządzeń i materiałów. Przedstawia się informacje o procedurach w szczególności czyszczenia i planowania produkcji oraz cechach konstrukcyjnych zakładu, w tym klasyfikacji poszczególnych przestrzeni w celu zapobieżenia zanieczyszczeniom lub zanieczyszczeniom krzyżowym obszarów i urządzeń, tam gdzie przeprowadza się operacje związane z przygotowaniem banków komórek i wytwarzaniem produktu.

3.2.A.2 Ocena bezpieczeństwa pod kątem przypadkowych zanieczyszczeń

Przedstawia się informacje oceniające ryzyko ewentualnego zanieczyszczenia czynnikami przypadkowymi.

1. Dla przypadkowych zanieczyszczeń innych niż wirusy

Przedstawia się szczegółowe informacje na temat unikania i kontroli przypadkowych zanieczyszczeń innych niż wirusy, w tym czynników zakaźnych gąbczastych encefalopatii zwierzęcych, bakterii, mykoplazm, grzybów. Informacje te obejmują w szczególności certyfikację lub badanie surowców i substancji pomocniczych oraz kontrolę procesu wytwarzania, w sposób właściwy dla materiału, procesu i czynnika; *odnośnie do TSE, patrz: 3.2.R.*

Wytyczne CPMP-ICH: „Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin", „Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

Wytyczna CPMP: „Minimizing the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Medicinal Products"

2. Dla przypadkowych zanieczyszczeń wirusami

Przedstawia się szczegółowe informacje z badań nad bezpieczeństwem wirusologicznym. Powinny one wykazać, że materiały wykorzystane do produkcji są uważane za bezpieczne oraz że rozwiązania zastosowane w celu przebadania, oceny i wyeliminowania potencjalnego ryzyka podczas wytwarzania są właściwe.

Wytyczne CPMP-ICH: „Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin", „Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

Wytyczna CPMP: „Minimizing the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Medicinal Products"

1) materiały pochodzenia biologicznego

Przedstawia się zasadnicze informacje dotyczące oceny bezpieczeństwa wirusologicznego materiałów pochodzenia zwierzęcego lub ludzkiego, w szczególności płynów biologicznych, tkanek, narządów, linii komórkowych, zgodnie z informacjami podanymi w pkt 3.2.S.2.3 i pkt 3.2.P.4.5. W przypadku linii komórkowych przedstawia się informacje na temat doboru, badania i oceny bezpieczeństwa pod kątem ewentualnego zakażenia komórek wirusami oraz na temat kwalifikacji wirusologicznej banków komórek, zgodnie z informacjami podanymi w pkt 3.2.S.2.3;

2) badania podczas odpowiednich etapów procesu wytwarzania

Uzasadnia się dobór badań wirusologicznych, które przeprowadza się w trakcie procesu wytwarzania, w szczególności badań materiału komórkowego, półproduktu do wytwarzania serii lub badań skuteczności usuwania wirusów. Podaje się rodzaj badania, jego czułość i specyficzność, jeżeli dotyczy, jak też częstość wykonywania. Przedstawia się wyniki badań potwierdzających, że na odpowiednim etapie procesu wytwarzania produkt jest wolny od zanieczyszczeń wirusami, zgodnie z informacjami podanymi w pkt 3.2.S.2.4 i pkt 3.2.P.3.4;

3) badania wirusologiczne półproduktu do wytwarzania serii

Zgodnie z wytycznymi Q5A i Q6B przedstawia się wyniki badań wirusologicznych półproduktu do wytwarzania serii;

4) badania skuteczności usuwania wirusów

Zgodnie z wytycznymi Q5A podaje się uzasadnienie i plan działań mających na celu dokonanie oceny skuteczności usuwania wirusów oraz wyniki i ocenę badań nad usuwaniem wirusów. Podaje się dane wykazujące prawidłowość modelu prowadzonego na małą skalę w porównaniu do procesu prowadzonego na skalę przemysłową; uzasadnia się prawidłowość wyboru procedur inaktywacji i usuwania wirusów z urządzeń produkcyjnych i z materiałów; wymienia się etapy procesu wytwarzania, na których można przeprowadzić usuwanie lub inaktywację wirusów — zgodnie z informacjami podanymi w pkt 3.2.S.2.5 i pkt 3.2.P.3.5.

Wytyczne CPMP-ICH: „Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin", „Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products", „Specifications — Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

Wytyczna CPMP: „Virus Validation Studies: The Design, Contribution, and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses"

3.2.A.3 Nowe substancje pomocnicze

3.2.R Informacje regionalne

Dla Rzeczypospolitej Polskiej

Wszelkie dodatkowe informacje na temat substancji czynnej (-ych) i produktu leczniczego, charakterystyczne dla danego regionu, przedstawia się w części R wniosku. Podmioty odpowiedzialne powinny zapoznać się z właściwymi wytycznymi regionalnymi i wytycznymi uprawnionych organów w celu uzyskania dodatkowych wskazówek.

1. Program walidacji procesu dla produktu leczniczego

Wytyczna CPMP-ICH: Note for Guidance on Process Validation (CPMP/QWP/848/96, EMEA/CVMP/598/99)

2. Wyrób medyczny dołączany do produktu leczniczego

3. Certyfikaty zgodności z wymaganiami

4. Produkty lecznicze zawierające materiały pochodzenia zwierzęcego i ludzkiego bądź też produkty lecznicze, w których procesie wytwarzania stosuje się takie materiały

Zgodność z wytycznymi dotyczącymi zmniejszenia ryzyka przenoszenia TSE przez produkty lecznicze i wyroby medyczne stosowane u ludzi i zwierząt.

Podmiot odpowiedzialny musi wykazać, że produkt leczniczy jest wytwarzany zgodnie z wymaganiami, mającymi na celu zmniejszenia ryzyka przenoszenia TSE przez produkty lecznicze i wyroby medyczne, stosowane u ludzi i zwierząt.

Moduł 3.3 Piśmiennictwo

Przedstawia się źródła piśmiennictwa, do których się odwoływano.

Aneks do Modułu 3

A — Wykaz wytycznych dotyczących jakości, na które się powoływano

Odwołania do wytycznych dotyczących jakości przedstawia się, aby ułatwić podmiotom odpowiedzialnym kompletowanie chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej części wniosku. Podmioty odpowiedzialne ponoszą odpowiedzialność za dopilnowanie uwzględnienia wszelkich istotnych przepisów prawnych i wytycznych podczas przygotowywania każdej z części ich dokumentacji.

Wykaz wytycznych należy każdorazowo aktualizować.

Niżej wymienione wytyczne są dostępne w witrynie internetowej EMEA lub w tomie 3A dokumentu „Rules governing medicinal products in the EU" — EudraLex, dostępnego w witrynie internetowej Komisji Europejskiej.

Wytyczne ogólne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Validation of analytical methods: definitions and terminology (Q2A)	CPMP/ICH/381/95
Validation of analytical procedures methodology (Q2B)	CPMP/ICH/281/95
Note for guidance on development pharmaceutics	CPMP/QWP/155/96
Dry Powder Inhalers	CPMP/QWP/158/96
Annex to Development Pharmaceutics — Decision Trees for Selection of Sterilisation Methods	CPMP/QWP/054/98
Investigation on Chiral Active Substances	3CC29a *Wersja po nowelizacji w 1993 r.*
Note for Guidance on Radiopharmaceuticals	3AQ20a *Wersja po nowelizacji w 1990 r.*
Note for Guidance on the inverstigation of bioavailability and bioequivalence	CPMP/EWP/QWP/1401/98*

Wytyczne dotyczące substancji czynnej

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Chemistry of the Active substance (Oct 91)	3AQ5a *Wersja po nowelizacji w 1987 r.*
European Drug Master File procedure for Active Substances	3AQ7a *Wersja po nowelizacji w czerwcu 1993 r.*
Stability testing: photostability testing of new drug substances and products (Q1B)	CPMP/ICH/279/95
Impurities testing guideline: impurities in new drug substances (Q3A)	CPMP/ICH/142/95
Impurities: residual solvents (Q3C)	CPMP/ICH/283/95
Note for Guidance and Specifications — Test Procedure and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances (Q6A)	CPMP/ICH/367/96
Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (Q1A)	CPMP/ICH/2736/99
Guidance on Stability of established active ingredients and finished products	CPMP/QWP/556/96
Note for Guidance on summary of requirements for active substances in part II of the dossier	CPMP/QWP/297/97

Wytyczne dotyczące produktów leczniczych

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Specifications and Control Tests on the finished product	3AQ11a *Wersja po nowelizacji w 1991 r.*
Limitations of the use of Ethylene Oxide in the Manufacture of Medicinal Products	CPMP/QWP/2845/00
The use of Ionising radiation in the manufacture of medicinal products	3AQ4a *Wersja po nowelizacji w 1991 r.*
Plastic Primary Packaging Materials	3AQ10a *Wersja po nowelizacji w lutym 1994 r.*
Guideline on the use of antioxidants and preservatives in medicinal products	CPMP/QWP/115/95
Excipients in the Dossier for Application for marketing authorisation of a medicinal product	3AQ91 *Wersja po nowelizacji w lutym 1994 r.*
Stability testing: photostability testing of new drug substances and products (Q1B)	CPMP/ICH/279/95
Stability testing requirements for new dosage forms (Q1C)	CPMP/ICH/280/95
Impurities in new drug products (Q3B)	CPMP/ICH/282/95
Impurities: residual solvents (Q3C)	CPMP/ICH/283/95
Note for Guidance and Specifications — Test Procedure and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products — Chemical Substances (Q6A)	CPMP/ICH/367/96
Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (Q1A)	CPMP/ICH/2736/99
Note for Guidance on Manufacture of the finished dosage form	CPMP/QWP/486/95

Note for Guidance on maximum shelf-life of sterile products for human use after first opening or following reconstitution	CPMP/QWP/159/96
Guideline on reduced stability testing — bracketing and matrixing	CPMP/QWP/157/96
Guidance on Stability of established active ingredients and finished products	CPMP/QWP/556/96
Note for Guidance on stability testing for a type II variation to a marketing authorisation	CPMP/QWP/576/95
Note for Guidance on the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars	CPMP/QWP/609/96
Note for Guidance on Quality of Modified Release Products: A. Oral Dosage Forms, B. Transdermal Dosage Forms Section I (Quality)	CPMP/QWP/604/96
Note for Guidance on Process Validation	CPMP/QWP/848/96 EMEA/CVMP/598/99
Note for Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicinal Products	CPMP/QWP/2934/99
Note for Guidance on start of shelf-life of the finished dosage form	CPMP/QWP/072/96
Note for Guidance on Parametric Release	CPMP/QWP/3015/99

B — Wykaz wytycznych dotyczących biotechnologii, na które się powoływano

Odwołania do wytycznych dotyczących jakości przedstawia się, aby ułatwić podmiotom odpowiedzialnym kompletowanie chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej części wniosku. Podmioty odpowiedzialne ponoszą odpowiedzialność za dopilnowanie uwzględnienia wszelkich istotnych przepisów prawnych i wytycznych podczas przygotowywania każdej z części ich dokumentacji.

Wykaz wytycznych należy każdorazowo aktualizować.

Niżej wymienione wytyczne są dostępne w witrynie internetowej EMEA lub w tomie 3A dokumentu „Rules governing medicinal products in the EU" — EudraLex, dostępnego w witrynie internetowej Komisji Europejskiej.

Wytyczne ogólne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Production and Quality Control of Medicinal Products derived by recombinant DNA Technology	3AB1a *Wersja po nowelizacji w grudniu 1994 r.*
Production and Quality Control of Cytokine Products derived by Biotechnological Processes	3AB3a *Wersja po nowelizacji w lutym 1990 r.*
Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies	3AB4a *Wersja po nowelizacji w grudniu 1994 r.*
Use of Transgenic Animals in the Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use	3AB7a *Wersja po nowelizacji w grudniu 1994 r.*
Tests on Samples of Biological Origin	3AB11a
Gene Therapy Product Quality Aspects in the Production of Vectors and Genetically Modified Somatic cells	3AB6a *Wersja po nowelizacji w grudniu 1994 r.*
Note for Guidance on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active drug substance	CPMP/BWP/3207/00*

Wytyczne dotyczące substancji czynnej i produktów leczniczych

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on Virus validation Studies: The Design, Contribution, and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses	CPMP/BWP/268/95
Note for Guidance on Allergen Products	CPMP/BWP/243/96
Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines	CPMP/BWP/214/96
Note for Guidance on Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines	CPMP/BWP/477/97
Development Pharmaceutics for Biotechnological and Biological Products — Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceutics (CPMP/QWP/155/96)	CPMP/BWP/328/99
Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products	EMEA/410/01
Note for Guidance on Plasma-derived Medicinal Products	CPMP/BWP/269/95, Wersja 3
Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (Q6B)	CPMP/ICH/365/96
Note for Guidance on Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products derived from Cell Lines of Human or Animal Origin (Q5A)	CPMP/ICH/295/95
Note for Guidance on Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cell Lines used for Production of r-DNA derived Protein Products (Q5B)	CPMP/ICH/139/95
Note for Guidance on Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (Q5C)	CPMP/ICH/138/95
Note for Guidance on Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates used for Production of Biotechnological/Biological Products (Q5D)	CPMP/ICH/294/95

* Nowa wytyczna. Odnośnik do tej wytycznej powinien być włączony w odpowiednią część modułu 3 podczas nowelizacji dokumentacji w przyszłości.

Moduł 4

Sprawozdania z badań nieklinicznych

Wytyczne przedstawiają uzgodniony format organizacyjny sprawozdań z badań nieklinicznych, zamieszczonych w CTD, przedstawianym Urzędowi Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Nie wskazują one rodzaju wymaganych badań, lecz odpowiedni format prezentacji uzyskanych danych nieklinicznych.

4.1. SPIS TREŚCI

Zamieszcza się spis treści, który stanowi wykaz wszystkich sprawozdań z badań nieklinicznych oraz przedstawia lokalizację każdego sprawozdania z badań w CTD.

4.2. SPRAWOZDANIA Z BADAŃ NIEKLINICZNYCH

Sprawozdania z badań przedstawia się w następującej kolejności:

4.2.1. Farmakologia

- 4.2.1.1. Farmakodynamika związana ze wskazaniami
- 4.2.1.2. Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami
- 4.2.1.3. Farmakologia bezpieczeństwa
- 4.2.1.4. Farmakodynamiczne interakcje z innymi produktami leczniczymi

4.2.2. Framakokinetyka

- 4.2.2.1. Metody analityczne i sprawozdania z walidacji (jeżeli dostępne są oddzielne sprawozdania)
- 4.2.2.2. Wchłanianie
- 4.2.2.3. Dystrybucja
- 4.2.2.4. Metabolizm
- 4.2.2.5. Wydalanie
- 4.2.2.6. Farmakokinetyczne interakcje z innymi produktami leczniczymi (niekliniczne)
- 4.2.2.7. Inne badania farmakokinetyczne

4.2.3. Toksykologia

- 4.2.3.1. Toksyczność po podaniu jednorazowym (w porządku według gatunku użytego zwierzęcia, drogi podania)
- 4.2.3.2. Toksyczność po podaniu wielokrotnym (w porządku według gatunku użytego zwierzęcia, drogi podania, czasu trwania, łącznie z oceną odpowiednich badań toksykokinetycznych)
- 4.2.3.3. Genotoksyczność
  - 4.2.3.3.1. In vitro
  - 4.2.3.3.2. In vivo (łącznie z oceną odpowiednich badań toksykokinetycznych)
- 4.2.3.4. Rakotwórczość (łącznie z oceną odpowiednich badań toksykokinetycznych)
  - 4.2.3.4.1. Badania długookresowe (w porządku według użytego gatunku użytego zwierzęcia, z uwzględnieniem badań ustalania zakresu dawkowania, jeżeli badanie to nie mogło być odpowiednio wykonane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym lub w badaniach farmakokinetycznych)
  - 4.2.3.4.2. Badania krótkookresowe lub średniookresowe (włączając badania zakresu dawkowania, jeżeli badanie to nie mogło być odpowiednio wykonane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym lub w badaniach farmakokinetycznych)
  - 4.2.3.4.3. Inne badania
- 4.2.3.5. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa (włączając badania zakresu dawkowania i odpowiednie badania toksykokinetyczne) (Jeżeli zastosowano zmodyfikowane modele badawcze, podtytuły przedstawianego tu omówienia również należy odpowiednio zmodyfikować)
  - 4.2.3.5.1. Płodność i wczesny rozwój zarodka
  - 4.2.3.5.2. Rozwój zarodka i płodu
  - 4.2.3.5.3. Rozwój przed- i pourodzeniowy, z uwzględnieniem stanu funkcjonalnego organizmu matek
  - 4.2.3.5.4. Badania obejmujące podawanie produktu leczniczego potomstwu (zwierzęta niedojrzałe) lub dalszą ocenę potomstwa
- 4.2.3.6. Tolerancja miejscowa
- 4.2.3.7. Inne badania toksyczności (jeżeli są dostępne)
  - 4.2.3.7.1. Antygenowość
  - 4.2.3.7.2. Immunotoksyczność
  - 4.2.3.7.3. Badania mechanizmu działania (jeżeli nie były omawiane gdzie indziej)
  - 4.2.3.7.4. Uzależnienie
  - 4.2.3.7.5. Badania metabolitów
  - 4.2.3.7.6. Badania zanieczyszczeń
  - 4.2.3.7.7. Inne badania

4.3. PIŚMIENNICTWO

Załącznik do Modułu 4

Spis piśmiennictwa do wytycznych do badań nieklinicznych

W celu ułatwienia wnioskodawcy przygotowania części chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej wniosku przedstawiono bibliografię odwołującą się do wytycznych EU. Jednakże wnioskodawca ponosi odpowiedzialność za zapewnienie, że w przygotowaniu każdej części dokumentacji wzięto pod uwagę stosowne przepisy i wytyczne.

Przedstawione poniżej wytyczne dostępne są na stronie internetowej EMEA lub w tomie 3B Opracowania *„The Rules Governing Medicinal Products in the EU"* — EudraLex, dostępnej na stronie internetowej Komisji Europejskiej.

Część 4.2.1. Farmakologia

Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals	CPMP/ICH/539/00 (ICH S7A)
Points to Consider on the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products	CPMP/SWP/986/96

Część 4.2.2. Farmakokinetyka

Pharmacokinetics and metabolic studies in the safety evaluation of new medicinal products in animals	EudraLex tom 3B
Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies	CPMP/ICH/384/95 (ICH S3A)
Pharmacokinetics: Guidance for repeated dose tissue distribution studies	CPMP/ICH/385/95 (ICH S3B)

Część 4.2.3. Toksykologia

Note for Guidance on single dose toxicity	EudraLex tom 3B
Note for Guidance on repeated dose toxicity	CPMP/SWP/1042/99
Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent toxicity testing)	CPMP/ICH/300/95 (ICH S4A)
Guidance on specific aspects of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals	CPMP/ICH/141/95 (ICH S2A)
Genotoxicity: a standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals	CPMP/ICH/174/95/ (ICH S2B)
Guideline on carcinogenic potential	EudraLex tom 3B (przewidywane uaktualnienie i zastąpienie przez: Update of Note for Guidance on Carcinogenic Potential CPMP/SWP/2877/00)
Guideline on the need for carcinogenicity studies of Pharmaceuticals	CPMP/ICH/140/95 (ICH S1A)
Carcinogenicity: testing for carcinogenicity of pharmaceuticals	CPMP/ICH/299/95 (ICH S1B)
Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals	CPMP/ICH/383/95 (ICH S1C)

Addendum to Note for Guidance on dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals: addition of a limit dose and related doses	CPMP/ICH/366/96 (ICH S1C[R])
Reproductive toxicology: detection of toxicity to reproduction for medicinal products including toxicity to male fertility	CPMP/ICH/386/95 (ICH S5A) oraz CPMP/ICH/136/95 (ICH S5B)
Note for Guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products	CPMP/SWP/2145/00

Wytyczne ogólne

Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals	CPMP/ICH/302/95 (ICH S6)
Note for Guidance on preclinical pharmacological toxicological testing of vaccines	CPMP/SWP/465/95
Note for Guidance on the pre-clinical evaluation of anti-cancer medicinal products	CPMP/SWP/997/96
Replacement of animal studies by in-vitro models	CPMP/SWP/728/95
Environmental risk assessment for human medicinal products containing or consisting of GMOs	EudraLex tom 3 B

Moduł 5

Sprawozdania z badań klinicznych

Wstęp

W wyniku porozumienia ICH opublikowano wytyczne dotyczące sposobu przedstawienia i zakresu sprawozdań z badań klinicznych (ICH E3). Sekcja Sprawozdań klinicznych M4E dostarcza wytyczne do sporządzenia sprawozdań z badań, innych danych klinicznych w postaci CTD w celu wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania u ludzi.

Wytyczne nie wskazują, jaki rodzaj badań klinicznych jest wymagany do przeprowadzenia procesu rejestracji. Wskazują one jedynie odpowiedni sposób przedstawienia sprawozdań z badań klinicznych, zawartych w dokumentacji złożonej w procesie rejestracyjnym.

Szczegółowy sposób przedstawiania sprawozdań z badań klinicznych

Wytyczne zalecają organizację układu sprawozdań z badań klinicznych w Module 5 CTD w celu ułatwienia przeglądu i sprawdzenia kompletności dokumentów złożonych w procesie dopuszczenia do obrotu. Każde sprawozdanie z badania pojawia się tylko w jednej części. Jeżeli jest kilka głównych celów, badanie opatruje się odsyłaczem do innych części. Określenia takie jak „nie dotyczy" lub „nie przeprowadzono badania" wpisuje się, jeżeli sprawozdanie lub informacja odnośnie do danej części są niedostępne.

MODUŁ 5 SPRAWOZDANIA Z BADAŃ KLINICZNYCH

5.1 SPIS TREŚCI MODUŁU 5

Spis treści sprawozdań z badań sporządza się w sposób wskazany poniżej.

5.1 SPIS TREŚCI MODUŁU 5

5.2 TABELARYCZNY SPIS WSZYSTKICH BADAŃ KLINICZNYCH

5.3 SPRAWOZDANIA Z BADAŃ KLINICZNYCH

5.3.1 Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych

5.3.1.1 Sprawozdania z badań biodostępności

5.3.1.2 Sprawozdania z badań porównawczych biodostępności i biorównoważności

5.3.1.3 Sprawozdania z badań korelacji *in vitro — in vivo*

5.3.1.4 Sprawozdania z metod bioanalitycznych i analitycznych

5.3.2 Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego

5.3.2.1 Sprawozdania z badań wiązania z białkami osocza

5.3.2.2 Sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i interakcji z lekami

5.3.2.3 Sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego

5.3.3 Sprawozdania z badań farmakokinetycznych (PK) u ludzi

5.3.3.1 Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u zdrowych osób

5.3.3.2 Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u pacjentów

5.3.3.3 Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników wewnętrznych

5.3.3.4 Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników zewnętrznych

5.3.3.5 Sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej

5.3.4 Sprawozdania z badań farmakodynamicznych (PD) u ludzi

5.3.4.1 Sprawozdania z badań PD i PK/PD u osób zdrowych

5.3.4.2 Sprawozdania z badań PD i PK/PD u pacjentów

5.3.5 Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa

5.3.5.1 Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych odpowiednich do wnioskowanego wskazania

5.3.5.2 Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych

5.3.5.3 Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania obejmujące każdą zbiorczą analizę, meta-analizę i analizę pomostową

5.3.5.4 Sprawozdania z innych badań klinicznych

5.3.6 Sprawozdania z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu

5.3.7 Formularze opisu przypadków i wykaz poszczególnych pacjentów, jeżeli zostały złożone

5.4. Piśmiennictwo

5.2 TABELARYCZNY SPIS WSZYSTKICH BADAŃ KLINICZNYCH

Należy sporządzić tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych i odnośnych informacji. Dla każdego uwzględnionego badania spis zawiera rodzaj informacji wyszczególniony w tabeli 5.1 tych wytycznych. Inne informacje mogą być ujęte spisem, jeżeli podmiot odpowiedzialny uważa, że mogą one być przydatne. Kolejność badań ujętych w spisie jest opisana w części 5.3. Zastosowanie innej kolejności musi być odnotowane i objaśnione we wstępie do spisu.

5.3 SPRAWOZDANIA Z BADAŃ KLINICZNYCH

5.3.1 Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych

Badania biodostępności oceniają współczynnik i zakres uwalniania substancji czynnej (-ych) z produktu leczniczego. W badaniach porównujących biodostępność i oceniających biorównoważność mogą być wykorzystane wyniki badań farmakokinetyki, farmakodynamiki i kliniczne, po podaniu jednorazowym lub wielokrotnym oraz wyniki testów uwalniania *in vitro*. Jeżeli głównym celem badania jest ocena farmakokinetyki produktu leczniczego i jednocześnie badanie zawiera informacje dotyczące biodostępności, sprawozdanie z badania należy zamieścić w części 5.3.1 z odniesieniem do części 5.3.1.1 lub 5.3.1.2.

5.3.1.1 Sprawozdania z badań biodostępności

W tej części należy uwzględnić następujące badania biodostępności:

1) badania porównujące uwalnianie i ogólnoustrojową dostępność substancji czynnej (-ych) produktu leczniczego ze stałych postaci doustnych z ogólnoustrojową dostępnością tej substancji podanej dożylnie lub w postaci płynnej doustnej;
2) badania proporcjonalności dawki w określonej postaci;
3) badania wpływu posiłku na biodostępność.

5.3.1.2 Sprawozdania z badań porównawczych biorównoważności i biodostępności

Badania zamieszczone w tej części porównują współczynnik i zakres uwalniania substancji czynnej (-ych) z odpowiadających sobie postaci produktów leczniczych takich jak w szczególności tabletki z tabletką lub kapsułką. Badania biorównoważności lub porównanie badania biodostępności mogą zawierać porównania pomiędzy:

1) produktem leczniczym stosowanym w pomocniczych badaniach skuteczności i postacią produktu przeznaczoną do wprowadzenia do obrotu;
2) produktem leczniczym stosowanym w pomocniczych badaniach skuteczności i postacią produktu zastosowaną w badaniach trwałości serii;
3) odpowiednikami produktu leczniczego pochodzącymi od różnych wytwórców.

5.3.1.3 Sprawozdania z badań korelacji *in vitro — in vivo*

W tej części zamieszcza się badania uwalniania *in vitro*, które dostarczają informacji na temat biodostępności, włącznie z badaniami wykonanymi w celu ustalenia korelacji pomiędzy wynikami uzyskanymi *in vivo i in vitro.* Sprawozdania z testów uwalniania *in vitro* zastosowanych do kontroli jakości lub zwalniania serii należy zamieścić w części „Jakość" CTD.

5.3.1.4 Sprawozdania z badań metod bioanalitycznych i analitycznych zastosowanych w badaniach z udziałem ludzi

Bioanalityczne lub analityczne metody zastosowane w badaniach biofarmaceutycznych lub testach uwalniania *in vitro* przedstawia się w sprawozdaniach z poszczególnych badań. Jeżeli któraś z metod jest zastosowana w większej ilości badań, opis metody i jej walidację przedstawia się w części 5.3.1.4 z odnośnikiem do odpowiednich sprawozdań z poszczególnych badań.

5.3.2 Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego

Biomateriały pochodzenia ludzkiego to określenie białek, komórek, tkanek i materiałów pochodnych pobranych od człowieka, które zostały zastosowane *in vitro* lub *ex vivo* w celu oceny właściwości farmakokinetycznych substancji czynnej, a także hodowle kolonii komórek ludzkich zastosowane do oceny przechodzenia przez błony biologiczne i procesu transportu oraz albuminy ludzkie stosowane do oceny wiązania z białkami osocza. Należy zwrócić uwagę na takie biomateriały ludzkiego pochodzenia, jak komórki wątrobowe lub mikrosomy z komórek wątrobowych stosowane do badania szlaków metabolicznych i oceny interakcji z innymi lekami na drodze tych szlaków. W części sprawozdań z badań klinicznych nie mogą znajdować się sprawozdania z badań z zastosowaniem biomateriałów odnośnie do innych właściwości, takich jak jałowość lub farmakodynamika — te sprawozdania muszą znaleźć się w części sprawozdań z badań nieklinicznych w Module 4.

5.3.2.1 Sprawozdania z badań wiązania z białkami osocza

W tej części umieszcza się sprawozdania z badań *ex vivo* wiązania z białkami. Dane dotyczące wiązania z białkami krwi lub osocza pochodzące z badań właściwości farmakokinetycznych należy przedstawić w części 5.3.3.

5.3.2.2 Sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i interakcji z innymi lekami

W tej części przedstawia się sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i interakcji z innymi lekami z zastosowaniem tkanki wątroby.

5.3.2.3 Sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego

W tej części przedstawia się sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego.

5.3.3 Sprawozdania z badań farmakokinetycznych (PK) u ludzi

Ocena właściwości farmakokinetycznych leku u zdrowych osób lub pacjentów odgrywa zasadniczą rolę w planowaniu strategii dawkowania i zwiększania dawki w celu osiągnięcia skuteczności leku, z uwzględnieniem możliwości wpływu innego leku podawanego jednocześnie i interpretacji zaobserwowanych różnic w farmakodynamice.

Ocena zawiera opis przemian leku w organizmie, z uwzględnieniem przedziałów czasowych, maksymalnego stężenia w surowicy (szczyt ekspozycji), pola pod krzywą (całkowitej ekspozycji), klirensu i kumulacji substancji macierzystej leku i jej metabolitów, szczególnie tych, które wykazują działanie farmakologiczne.

Badania farmakokinetyczne, z których sprawozdania muszą być zawarte w części 5.3.3.1 i 5.3.3.2, ogólnie mają na celu:

1) pomiar stężenia leku i jego metabolitów w osoczu w czasie;
2) pomiar stężenia leku i jego metabolitów w moczu lub kale, jeżeli zachodzi taka potrzeba lub jest on istotny;
3) pomiar wiązania leku i jego metabolitów z białkami lub czerwonymi krwinkami.

Niekiedy badania farmakokinetyczne mogą zawierać pomiar dystrybucji leku w innych tkankach organizmu, narządach lub płynach ustrojowych, takich jak płyn maziówkowy lub mózgowo-rdzeniowy. Wyniki badań dystrybucji w tkankach należy zawrzeć odpowiednio w częściach 5.3.3.1 lub 5.3.3.2. Te badania określają właściwości farmakokinetyczne leku i dostarczają informacji dotyczących wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leku i wszystkich czynnych metabolitów u zdrowych ochotników lub pacjentów. Badania bilansu masy dawki i zmian farmakokinetyki w zależności od dawki — takie jak oznaczanie proporcjonalności dawki, lub czasu — takie jak zależności od indukcji enzymów lub wytwarzanie przeciwciał są szczególnym celem i muszą być zawarte w części 5.3.3.1 lub 5.3.3.2. Niezależnie od opisu średnich wartości farmakokinetycznych u zdrowych ochotników i pacjentów, badania farmakokinetyczne opisują zakres zmienności osobniczej.

W wytycznych ICH dotyczących wpływu czynników etnicznych na możliwość uznania danych z badań przeprowadzonych w innym kraju (ICH E5) czynniki, które mogą powodować różne odpowiedzi na lek w różnych populacjach, zostały sklasyfikowane jako ***wewnętrzne czynniki etniczne*** lub ***zewnętrzne czynniki etniczne***. W wytycznych M4E te klasyfikacje zostały określone odpowiednio jako ***czynniki wewnętrzne*** i ***czynniki zewnętrzne.*** Dodatkowo badania mogą również oceniać różnice w ekspozycji ogólnoustrojowej będące skutkiem zmian właściwości farmakokinetycznych zależnych od czynników wewnętrznych, takich jak wiek, płeć, rasa, masa ciała, wzrost, choroba, polimorfizm genetyczny i zaburzenia czynności narządów lub czynników zewnętrznych, takich jak interakcje między lekami, dieta, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu. Sprawozdania z badań farmakokinetycznych analizujących wpływ czynników wewnętrznych i zewnętrznych na ekspozycję umieszcza się odpowiednio w częściach 5.3.3.3 i 5.3.3.4.

W uzupełnieniu standardowych, wielopróbkowych badań farmakokinetycznych badania farmakokinetyki populacyjnej na podstawie wybiórczych próbek zgromadzonych w trakcie badań klinicznych mogą się odnosić do wpływu czynników wewnętrznych i zewnętrznych na zmienność wzajemnych powiązań dawki, właściwości farmakokinetycznych i odpowiedzi. Ponieważ metody stosowane w badaniach farmakokinetyki populacyjnej różnią się istotnie od stosowanych w standardowych badaniach farmakokinetycznych, badania farmakokinetyki populacyjnej zamieszcza się w części 5.3.3.5.

5.3.3.1 Sprawozdania z badań PK i wstępnych badań tolerancji z udziałem zdrowych osób

W tej części zamieszcza się sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępnych badań tolerancji z udziałem zdrowych osób.

5.3.3.2 Sprawozdania z badań PK i wstępnych badań tolerancji z udziałem pacjentów

W tej części zamieszcza się sprawozdania z badań farmakokinetycznych i wstępnych badań tolerancji z udziałem pacjentów.

5.3.3.3 Sprawozdania z badań PK z uwzględnieniem czynników wewnętrznych

W tej części zamieszcza się sprawozdania z badań oceny wpływu czynników wewnętrznych na właściwości farmakokinetyczne.

5.3.3.4 Sprawozdania z badań PK z uwzględnieniem czynników zewnętrznych

W tej części zamieszcza się sprawozdania z badań oceny wpływu czynników zewnętrznych na właściwości farmakokinetyczne.

5.3.3.5 Sprawozdania z badań PK populacyjnej

W tej części zamieszcza się sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej oparte na próbkach uzyskanych z badań klinicznych nad bezpieczeństwem i skutecznością.

5.3.4 Sprawozdania z badań farmakodynamicznych (PD) u ludzi

W tej części zamieszcza się sprawozdania z badań, których głównym celem jest określenie efektu farmakodynamicznego produktu leczniczego u ludzi. Sprawozdania z badań, których głównym celem jest ustalenie skuteczności lub zebranie danych o bezpieczeństwie, zamieszcza się w części 5.3.3.5.

Ta część zawiera sprawozdania dotyczące:

1) badania właściwości farmakologicznych, o których wiadomo lub przypuszcza się, że wywołują pożądany efekt kliniczny (biomarkery);
2) krótkoterminowe badania głównego efektu klinicznego;
3) badania innych właściwości farmakodynamicznych niezwiązanych z pożądanym efektem klinicznym.

Ponieważ ilościowe związki tych skutków farmakologicznych z dawką lub stężeniem leku i jego metabolitów w osoczu są głównym celem badania, informacje farmakodynamiczne są przeważnie zbierane w badaniach dawka-odpowiedź lub łącznie z informacjami z badań farmakokinetycznych (stężenie-odpowiedź lub farmakokinetyka/farmakodynamika). Zależności pomiędzy właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi, które zostały uzyskane z badań niekontrolowanych, przeważnie podlegają ocenie z zastosowaniem modelu przeznaczonego do przyszłych badań dawka-odpowiedź lub w niektórych przypadkach są zastosowane do interpretacji różnych skutków stężenia w danej populacji.

Badania nad dawkowaniem, właściwościami farmakodynamicznymi lub farmakokinetycznymi mogą być prowadzone z udziałem zdrowych osób lub pacjentów, także mogą one być włączone w badania służące ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w danym wskazaniu. Badania nad dawkowaniem, właściwościami farmakodynamicznymi lub farmakokinetycznymi prowadzone z udziałem zdrowych osób umieszcza się w części 5.3.4.1, natomiast badania te przeprowadzone z udziałem pacjentów umieszcza się w części 5.3.4.2.

W niektórych przypadkach krótkoterminowe badania właściwości farmakodynamicznych, badania nad dawkowaniem lub informacje o powiązaniach farmakodynamiki z farmakokinetyką prowadzone z udziałem pacjentów mogą dostarczyć danych, które wymagają oceny skuteczności, ponieważ wykazują niewielki, ale pozytywny wpływ na inne wskaźniki kliniczne takie jak ciśnienie krwi lub skuteczność w ogólnej ocenie klinicznej, takie jak znoszenie bólu. Podobnie badania farmakodynamiczne mogą zawierać informacje istotne dla bezpieczeństwa. Jeżeli te badania są częścią badań skuteczności lub bezpieczeństwa, muszą być zawarte w części 5.3.5, a nie w części 5.3.4.

5.3.4.1 Sprawozdania z badań PD i PK/PD u zdrowych osób

W tej części zamieszcza się badania farmakodynamiki lub farmakodynamiki i farmakokinetyki niemające na celu badań właściwości leczniczych.

5.3.4.2 Sprawozdania z badań PD i PK/PD z udziałem pacjentów

W tej części zamieszcza się sprawozdania z badań farmakodynamiki i zależności farmakodynamiki i farmakokinetyki z udziałem pacjentów.

5.3.5. Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa

Ta część zawiera sprawozdania ze wszystkich badań klinicznych skuteczności lub bezpieczeństwa prowadzonych z zastosowaniem leku przez sponsora lub podmiot odpowiedzialny, z uwzględnieniem wszystkich zakończonych i wszystkich będących w trakcie badań z zastosowaniem leku we wskazaniach wnioskowanych i niewnioskowanych. Sprawozdania uwzględniają poziom i zawierają szczegóły odpowiednie do rangi badania w składanej dokumentacji. ICH E3 opisuje zawartość pełnego sprawozdania badania mającego na celu właściwe potwierdzenie zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Niektóre badania mogą być przedstawione w postaci skróconych sprawozdań.

W zakresie części 5.3.5 badania porządkuje się według projektu: kontrolowane, niekontrolowane oraz w obrębie badań kontrolowanych według typów kontroli. W obrębie każdej części badania szereguje się według sposobu ich zakończenia całkowitego lub skróconego (ICH E3), z przedstawieniem w pierwszej kolejności badań zakończonych całkowicie. Badania opublikowane z ograniczonymi lub niepełnymi danymi uznanymi przez sponsora zamieszcza się na końcu tej części.

W przypadkach kiedy wniosek obejmuje wiele wskazań, sprawozdania porządkuje się w osobnej dla każdego wskazania części 5.3.5. W tych przypadkach, jeżeli badanie skuteczności odnosi się do tylko jednego wskazania zawartego we wniosku, sprawozdanie z badania umieszcza się w odpowiedniej części 5.3.5; jeżeli badanie odno-

si się do wielu wskazań ujętych we wniosku, sprawozdanie umieszcza się w głównej części 5 wraz z odnośnikami do innych części 5.3.5 (np. część 5.3.5A, 5.3.5B).

5.3.5.1 Sprawozdania z badań klinicznych, kontrolowanych, odpowiednich do wnioskowanego wskazania

Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych szereguje się w zależności od typu kontroli:

1) grupa kontrolna otrzymująca placebo (mogą zawierać grupy kontrolne z innym produktem leczniczym lub z innymi dawkami);
2) grupy kontrolne bez leczenia;
3) grupy kontrolne dawka-odpowiedź (bez placebo);
4) grupa kontrolna z innym leczeniem (bez placebo);
5) grupa kontrolna z innym leczeniem w innym badaniu (zewnętrzna, historyczna).

W obrębie każdego typu kontroli badania oceniającego skuteczność sprawozdania szereguje się w zależności od czasu trwania badania. Badania wykonane w innym wskazaniu niż ujęte we wniosku, ale mogące wspomóc dokumentację wskazania wnioskowanego, zamieszcza się w części 5.3.5.1.

Jeżeli badania farmakodynamiki potwierdzają skuteczność, należy je zamieścić w części 5.3.5.1. Kolejność przeprowadzenia tych badań nie musi być uwzględniona w ich prezentacji. Dlatego badania kontrolowane z zastosowaniem placebo, niezależnie od tego, czy wykonano je wcześniej czy później, zamieszcza się w części 5.3.5.1. Kontrolowane badania nad bezpieczeństwem, łącznie z badaniami dokumentującymi inne niż wnioskowane wskazanie, zamieszcza się w części również 5.3.5.1.

5.3.5.2 Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych

Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych takie jak sprawozdania z otwartych badań nad bezpieczeństwem zamieszcza się w części 5.3.5.2. Ta część zawiera badania pod warunkiem, że nie dokumentują wskazania ujętego we wniosku o dopuszczenie do obrotu.

5.3.5.3 Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania

Wiele klinicznych opracowań zawartych w dokumentacji może stanowić analizę danych zebranych z więcej niż jednego badania klinicznego. Zasadniczo wyniki tych analiz podsumowuje się w dokumentach podsumowań klinicznych, aczkolwiek szczegółowy opis i przedstawienie wyników tych analiz ma zasadnicze znaczenie dla ich interpretacji. Jeżeli szczegóły analizy są zbyt obszerne, żeby zamieścić je w dokumencie podsumowującym, zamieszcza się je w osobnym sprawozdaniu. Tego typu sprawozdania umieszcza się w części 5.3.5.3.

Sprawozdaniami, które powinny być umieszczone w tej części, są przykładowo:

1) sprawozdanie z formalnej meta-analizy lub poszerzona badawcza analiza skuteczności w celu oceny zakresu działania u wszystkich pacjentów lub w szczególnych populacjach;
2) sprawozdanie z połączonej analizy bezpieczeństwa, które ocenia takie czynniki jak odpowiedniość bazy danych bezpieczeństwa, ocenia wskaźniki zdarzeń i bezpieczeństwo z uwzględnieniem takich zmiennych jak: dawka, dane demograficzne i jednocześnie stosowane leki.

Sprawozdania dotyczące szczegółowej analizy pomostowania, włącznie z formalnymi badaniami pomostowymi, inne istotne klinicznie badania oraz inne odnośne informacje takie jak dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki zamieszcza się w tej części, jeżeli analizy są zbyt obszerne, aby włączyć je do Podsumowania klinicznego.

5.3.5.4 Sprawozdania z innych badań

Ta część zawiera:

1) sprawozdania z analiz przejściowych badań odpowiednich do wnioskowanego wskazania;
2) sprawozdania z kontrolowanych badań bezpieczeństwa niezamieszczone nigdzie indziej;
3) sprawozdania z badań kontrolowanych i niekontrolowanych niezwiązane z wnioskowanym wskazaniem;
4) opublikowane sprawozdania z doświadczeń klinicznych, z zastosowaniem produktu leczniczego, które nie zostały umieszczone w części 5.3.5.1; jeżeli doniesienie z piśmiennictwa jest istotne dla wykazania i uzasadnienia skuteczności, umieszcza się je w części 5.3.5.1;
5) sprawozdania z badań nieukończonych (w trakcie).

5.3.6 Sprawozdania z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu

Sprawozdania podsumowujące doświadczenie rynkowe, obejmujące wszystkie znaczące obserwacje dotyczące bezpieczeństwa dla produktów leczniczych będących w obrocie, umieszcza się w części 5.3.6.

5.3.7 Formularze opisu przypadków i indywidualny spis pacjentów

Formularze opisu przypadków i indywidualne zestawienia dotyczące pacjentów opisane w załącznikach 16.3 i 16.4 w wytycznych ICH dotyczących sprawozdań z badań klinicznych (E3) zamieszcza się w tej części, jeżeli zostały przedstawione w złożonej dokumentacji rejestracyjnej, w tej samej kolejności co sprawozdania z badań klinicznych.

5.4 PIŚMIENNICTWO

Kopie odnośnych dokumentów zawierające ważne, opublikowane artykuły, protokoły z oficjalnych spotkań lub inne wytyczne czy porady przedstawia się w tym punkcie. Dotyczy to również kopii wszystkich odnośników przytoczonych w Przeglądzie klinicznym i kopii istotnych publikacji przytoczonych w Podsumowaniu klinicznym lub w indywidualnych sprawozdaniach, które były zamieszczone w Module 5, części 5.3 przedstawia się tylko jedną kopię. Kopie odnośnych publikacji nieuwzględnione w tej części udostępnia się niezwłocznie na żądanie organów rejestracyjnych.

Tabela 5.1 Wykaz badań klinicznych

Typ badania	Identyfikator badania	Położenie sprawozdania z badania	Cel(e) badania	Projekt badania i typ kontroli	Produkty badane; dawkowanie; droga podania	Liczba uczestników badania	Zdrowi uczestnicy lub rozpoznanie u pacjentów	Czas trwania leczenia	Status badania; typ sprawozdania
DB	001	Tom 3, Cz.1.1, str. 183	Bezwzględna DB iv a tabletka	Skrzyżowane	Tabletka; 50 mg, dawka pojedyncza; doustnie; 10 mg iv	20	Zdrowi uczestnicy	Pojedyncza dawka	Kompletne; skrócone
B	002	Tom 4, Cz.1.2, str. 254	Porównanie postaci leku zastosowanego w badaniu klinicznym z postacią przeznaczoną do wprowadzenia do obrotu	Skrzyżowane	Dwie postaci tabletek; 50 mg, doustnie	32	Zdrowi uczestnicy	Pojedyncza dawka	Kompletne; skrócone
K	1010	Tom 6, Cz. 3.3, str. 29	Określić FK	Skrzyżowane	Tabletka; 50 mg, pojedyncza dawka, doustnie	50	Niewydolność nerek	Pojedyncza dawka	Kompletne; pełne
D	020	Tom 6, Cz. 4.2, str. 147	Badanie pomostowe między regionami	Randomizowane, kontrolowane placebo	Tabletka; 50 mg, dawka wielokrotna; doustnie, co 8 godz.	24 (12 lek; 12 placebo)	Pacjenci z nadciśnieniem pierwotnym	2 tygodnie	w trakcie; przejściowe
Skuteczność	035	Tom 10, Cz. 5.1, str. 1286	Długoterminowe; Skuteczność i bezpieczeństwo; Analiza farmakokinetyki populacyjnej	Randomizowane, kontrolowane aktywną grupę kontrolną	Tabletka; 50 mg, doustnie, co 8 godz.	300 (152 lek badany; 148 aktywna grupa kontrolna)	Pacjenci z nadciśnieniem pierwotnym	48 tygodni	Kompletne; pełne

Aneks do Modułu 5

Wykaz piśmiennictwa do wytycznych klinicznych

Piśmiennictwo do wytycznych UE podaje się w celu ułatwienia wnioskodawcom sporządzania części chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej wniosku. Niemniej obowiązkiem wnioskodawców jest dopilnowanie, by wszystkie stosowne ustawy i wytyczne były uwzględnione przy sporządzaniu każdej części dokumentacji.

Wytyczne podane niżej są dostępne na stronie internetowej EMEA lub w Tomie 3 B i C „Rules Governing medicinal products in the UE" — EudraLex, dostępnych na stronie internetowej Komisji Europejskiej.

Przedmiot wytycznej	Numer/wersja
Ogólna skuteczność	
Note for Guidance on the structure and content of clinical study report	CPMP/ICH/137/95 (ICH E3)
Note for Guidance on good clinical practice	CPMP/ICH/135/95 (ICH E6)
Explanatory Note and Comments to CPMP/ICH/135/95	CPMP/768/97
Note for Guidance on general considerations for clinical trials	CPMP/ICH/291/95 (ICH E8)
Note for Guidance on statistical principles for clinical trials	CPMP/ICH/363/96 (ICH E9)
Note for Guidance on choice of control group for clinical trials	CPMP/ICH/364/96 (ICH E10)
Note for Guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents	CPMP/EWP/239/95
Note for Guidance on fixed combination medicinal products	CPMP/EWP/482/99
Points to consider on switching between superiority and non--inferiority	CPMP/EWP/482/99
Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2 one pivotal study	CPMP/EWP/2330/99
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for long-term study	EudraLex Vol. 3C
Note for Guidance on clinical investigation of chiral active substances	EudraLex Vol. 3C
Note for Guidance on co-ordinating investigator signature of clinical study report	CPMP/EWP/2747/00
Bezpieczeństwo kliniczne	
Note for Guidance on population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety	CPMP/ICH/375/95 (ICH E1A)
Note for Guidance on Good clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting	CPMP/ICH/377/95 (ICH E2A)
Note for Guidance on clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports	CPMP/ICH/287/95 (ICH E2B[M])

Note for Guidance on clinical safety data management: periodic safety update reports for marketed drugs	CPMP/ICH/288/95
Note for Guidance on recommendations on electronic transmission of individual case safety reports message specification	CPMP/ICH 285/95 (ICH M2[M])
Note for Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals	CPMP/ICH/286/95 (ICH M3 [M])
Note for Guidance on medicines intended for long-term treatment of non-life threatening conditions	EudraLex Vol. 3C
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for long-term use	EudraLex Vol. 3C
Farmakologia kliniczna	
Note for Guidance on pharmacokinetic studies in man	EudraLex Vol. 3C
Note for Guidance on dose response information to support drug registration	CPMP/ICH/378/95 (ICH E4)
Note for Guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data	CPMP/ICH/289/95 (ICH E5)
Note for Guidance on the investigation of drug interactions	CPMP/EWP/560/95
Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: section II (pharmacokinetic and clinical evaluation)	CPMP/EWP/280/96
Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence	CPMP/EWP/QWP/1401/98*
Populacje szczególne	
Note for Guidance on studies in support of special populations: geriatrics	CPMP/ICH/379/95 (ICH E7)
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products on the pediatric population	CPMP/ICH/2711/99 (ICH E11)
Ośrodkowy układ nerwowy	
Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia	CPMP/EWP/559/95
Note for Guidance on clinical investigation of hypnotic medicinal products	EudraLex Vol. 3C
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of generalised anxiety disorder, panic disorder and obsessive-compulsive disorder	EudraLex Vol. 3C
Note for Guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease	CPMP/EWP/553/95
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease	CPMP/EWP/563/95
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders	CPMP/EWP/566/98 rev. 1
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral disorder	CPMP/EWP/565/98

Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for bipolar disorder	CPMP/EWP/567/98
Note for Guidance on clinical investigation medicinal products for the treatment of multiple sclerosis	CPMP/EWP/561/98*
Układ sercowo-naczyniowy	
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension	CPMP/EWP/238/95 rev. 1
Note for Guidance on antiarrhythmics	CPMP/EWP/237/95
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease	CPMP/EWP/563/98
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of cardiac failure	CPMP/EWP/235/95 rev. 1
Note for Guidance on the clinical investigation of anti-anginal medicinal products in stable angina pectoris	CPMP/EWP/234/95
Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic peripheral arterial occlusive disease	CPMP/EWP/714/98
Points to consider on clinical investigation of new medicinal products for the treatment of acute coronary syndrome (ACS) without persistent ST-segmentelevation	CPMP/EWP/570/98
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of intra- and post-operative venous thromboembolic risk	CPMP/EWP/707/98
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the treatment of acute stroke	CPMP/EWP/560/98*
Hematologia/Onkologia	
Note for Guidance on clinical trials with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy	CPMP/EWP/555/95
Points to consider on endpoints in clinical studies with haematopoietic growth factors for mobilisation of stem cells	CPMP/EWP/197/99
Note for Guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man	CPMP/EWP/205/95 rev. 1
Produkty krwiopochodne	
Note for Guidance on the clinical investigation of human plasma derived Factor VIII and IX products	CPMP/BPWG/198/95 rev.1
Note for Guidance on the clinical investigation of recombinant Factor VIII and IX products	CPMP/BPWG/1561/99
Core SPC for human albumin	CPMP/PHVWP/BPWG/2231/99
Core SPC for human anti-D immunoglobulin for intravenuos and/or intramuscular use	CPMP/BPWG/574/99
Note for Guidance on the clinical investigation of human normal I immunoglobulin for intravenous administration (IV Ig)	CPMP/BPWG/388/95 rev.1

Note for Guidance on the clinical investigation of human anti-D immunoglobulin for intravenous and/or intramuscular use	CPMP/BGWG/575/99
Core SPC for human normal immunoglobulin (IV Ig) for intravenous administration	CPMP/859/95 rev.1
Core SPC for human plasma derived and recombinant coagulation Factor VIII products	CPMP/BPWG/1619/99
Core SPC for human plasma derived and recombinant coagulation Factor IX products	CPMP/BPWG/1625/99
Środki przeciwzakaźne	
Note for Guidance on clinical evaluation of new vaccines	CPMP/EWP/463/97
Note for Guidance on evaluation of new anti-bacterial medicinal products	CPMP/EWP/558/95
Note for Guidance on pharmacodynamicsection of the SPC for anti-bacterial medicinal products	CPMP/EWP/520/96
Points to consider in the assessment of anti-HIV medicinal products	CPMP/602/95 — rev. 2
Points to consider on wording of helicobacter pylori eradication therapy in selected SPC sections	CPMP/EWP/863/98
Points to consider on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products	CPMP/EWP/2655/99
Endokrynologia	
Note for Guidance on postmenopausal osteoporosis in women	CPMP/EWP/552/95 rev.1
Note for Guidance on clinical investigation of drug used for weight control	CPMP/EWP/281/96
Note for Guidance on clinical investigation of steroid contraceptives in women	CPMP/EWP/519/98
Points to consider on hormone replacement therapy	CPMP/EWP/021/97
Układ oddechowy	
Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome	CPMP/EWP/504/97
Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	CPMP/EWP/562/98
Reumatologia	
Medicinal products (non-steroidal anti-inflamatory compounds) for the treatment of chronic disorders	EudraLex Vol. 3C
Points to consider on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis	CPMP/EWP/784/97
Points to consider on clinical investigation of slow-acting anti--rheumatic medicinal products in rheumatoid arthritis	CPMP/EWP/556/95

Inne	
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the management of Crohn's disease	CPMP/EWP/2284/99
Clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin	EudroLex Vol. 3C
Informacja o produktach leczniczych	
Summary of products characteristics for benzodiazepines as anxiolytics or hypnotics	EudraLex Vol. 3B
Summary of products characteristics of angiotensin converting enzyme inhibitors	EudraLex Vol. 3B
User leaflet on oral contraceptives	EudraLex Vol. 3B
Summary of product characteristics for antimicrobial medicinal products	EudraLex Vol. 3B
Summary of product characteristics for antibacterial medicinal products	EudraLex Vol. 3B

* New Guidelines.

Załącznik nr 5

DANE WYMAGANE W PRZYPADKU WNIOSKÓW, O KTÓRYCH MOWA W § 7 i 8 ROZPORZĄDZENIA

Wymagane dodatkowe dane

1	Inna sól, ester, kompleks lub ich pochodne tej samej części aktywnej cząsteczki	Dowód braku zmian farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz toksyczności cząsteczki czynnej terapeutycznie, zmieniających profil bezpieczeństwo/skuteczność (w innym przypadku cząsteczka uważana jest za nową substancję czynną)
2	Nowe wskazania	Dane kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo), jeżeli jest to uzasadnione — badania przedkliniczne
3	Inna droga podania lub postać farmaceutyczna: (w przypadku podania parenteralnego należy rozróżnić podania dotętnicze, dożylne, domięśniowe, podskórne i inne drogi) 1) nowa droga podania; 2) nowa postać farmaceutyczna (ta sama droga podania) — niezmodyfikowana oraz zmodyfikowana	Dane kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo), farmakokinetyka, jeżeli jest to uzasadnione — dane przedkliniczne w szczególności tolerancja miejscowa
4	Inny schemat dawkowania: 1) zmniejszenie jedynie liczby jednostek lub dawek; 2) zmiana częstości lub wielkości dawki (wyższa lub niższa) lub liczby dawek w ciągu doby	Dostępność biologiczna Dane kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo), farmakokinetyka

5	Inna moc (ta sama droga podania, postać farmaceutyczna, schemat dawkowania)	Dostępność biologiczna
6	Produkty lecznicze wykazujące naddostępność biologiczną: 1) ten sam schemat dawkowania, lecz zmniejszona dawka w celu uzyskania tego samego stężenia w osoczu/krwi jako funkcji czasu; 2) inny schemat dawkowania	Badania dostępności biologicznej mogą być wystarczające (patrz sposób prowadzenia badań równoważności biologicznej) Patrz 4. pkt 2
7	Substancje czynne występujące łącznie w nowej proporcji lub innych schematach dawkowania lub, gdy jedna lub więcej substancji jest uwalniana w sposób zmodyfikowany	Badania kliniczne porównujące istniejącą lub nową proporcję lub schemat dawkowania, łącznie z badaniami dostępności biologicznej
8	Zmiana gatunku zwierząt, u których stosuje się produkt leczniczy lub wprowadzenie dodatkowego gatunku	Wyniki badań w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (w tym badania pozostałości) dla nowego gatunku zwierząt
9	Skrócenie okresu karencji	Badania pozostałości uzasadniające proponowany okres karencji

Egzemplarze bieżące oraz archiwalne można nabywać:
– w Zakładzie Wydawnictw i Poligrafii Centrum Obsługi Kancelarii Prezesa Rady Ministrów, ul. Powsińska 69/71, 02-903 Warszawa, tel. 694-67-00, 694-60-96 — na podstawie nadesłanego zamówienia (wyłącznie sprzedaż wysyłkowa);
– w punktach sprzedaży Dziennika Ustaw i Monitora Polskiego w Warszawie (sprzedaż wyłącznie za gotówkę):
– ul. Powsińska 69/71, tel. 694-62-96
– al. Szucha 2/4, tel. 629-61-73 (od 1997 r.)

Reklamacje z powodu niedoręczenia poszczególnych numerów zgłaszać należy na piśmie do Zakładu Wydawnictw i Poligrafii Centrum Obsługi Kancelarii Prezesa Rady Ministrów, ul. Powsińska 69/71, 02-903 Warszawa, do 15 dni po otrzymaniu następnego kolejnego numeru

O wszelkich zmianach nazwy lub adresu prenumeratora prosimy niezwłocznie informować na piśmie Zakład Wydawnictw i Poligrafii Centrum Obsługi Kancelarii Prezesa Rady Ministrów

Dziennik Ustaw i Monitor Polski dostępne są w Internecie pod adresem www.cokprm.gov.pl

Wydawca: Kancelaria Prezesa Rady Ministrów
Redakcja: Rządowe Centrum Legislacji — Redakcja Dziennika Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej oraz Dziennika Urzędowego Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski”, Al. Ujazdowskie 1/3, 00-583 Warszawa, tel. 622-66-56
Skład i kolportaż: Zakład Wydawnictw i Poligrafii Centrum Obsługi Kancelarii Prezesa Rady Ministrów ul. Powsińska 69/71, 02-903 Warszawa, tel.: 694-67-50, 694-67-52; faks 694-62-06
Bezpłatna infolinia: 0-800-287-581
www.cokprm.gov.pl
e-mail: dziust@cokprm.gov.pl
Druk w kooperacji: Toruńskie Zakłady Graficzne „ZAPOLEX” Sp. z o.o., ul. gen. Sowińskiego 2/4, 87-100 Toruń

DU 0154 2003 wyd.00
5 900248 394914 >

Tłoczono z polecenia Prezesa Rady Ministrów w Zakładzie Wydawnictw i Poligrafii Centrum Obsługi Kancelarii Prezesa Rady Ministrów, ul. Powsińska 69/71, 02-903 Warszawa

Zam. 422/W/S/2003 ISSN 0867-3411 **Cena 24,90 zł** (w tym 7% VAT)